

**Eisen- und Transferringehalt im Serum  
bei Patienten mit chronischer Polyarthritits  
und Spondylitis ankylosans**

Peter Hetzl

1974







Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Eisen- und Transferringehalt im Serum

bei Patienten mit

chronischer Polyarthrititis

und

Spondylitis ankylosans

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

in der Humanmedizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Hetzl

Mülldorf/Obbay.

München 1973



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. W. Seitz

Dekan : Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1974

## I n h a l t s v e r z e i c h n i s

|                                                                                                                         | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Das Transferrin - seine Physiologie und Pathologie . . . . .                                                         | 3     |
| 2. Untersuchungsmethodik . . . . .                                                                                      | 9     |
| 3. Normalwerte bei einer gesunden Kontrollgruppe. . . . .                                                               | 14    |
| 4. Untersuchungen im Serum bei Patienten mit chronischer Polyarthrit (c.P.) . . . . .                                   | 17    |
| 4.1. Überblick über die chronische Polyarthrit . . . . .                                                                | 17    |
| 4.2. Statistische Untersuchungsgrundlagen . . . . .                                                                     | 18    |
| 4.3. Mittelwerte von Fe, LEBC, Transferrin (Trf), TEBC und der Trf-Sättigung im Serum bei 68 Patienten mit c.P. . . . . | 19    |
| 4.4. Fe, LEBC, Trf, TEBC und die Trf-Sättigung in verschiedenen Lebensaltern bei Patienten mit c.P. . . . .             | 20    |
| 4.5. Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Transferrinspiegel . . . . .                                              | 22    |
| 4.6. Fe, LEBC, TEBC, Trf und Trf-Sättigung bei seronegativer und seropositiver c.P. . . . .                             | 22    |
| 4.7. Korrelation der Untersuchungswerte mit Stadien der Entzündungsaktivität bei c.P. . . . .                           | 25    |
| 5. Untersuchungen im Serum bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Sp.a.) . . . . .                                   | 40    |
| 5.1. Überblick über die Spondylitis ankylosans. . . . .                                                                 | 40    |
| 5.2. Statistische Methodik. . . . .                                                                                     | 40    |
| 5.3. Mittelwerte von Fe, LEBC, Transferrin (Trf), TEBC und der Trf-Sättigung bei 50 Patienten mit Sp.a. . . . .         | 41    |
| 5.4. Fe, LEBC, TEBC, Trf und Trf-Sättigung in den verschiedenen Lebensaltern . . . . .                                  | 42    |
| 5.5. Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Transferrinspiegel bei Sp.a. . . . .                                      | 44    |
| 5.6. Korrelation der Untersuchungswerte mit Stadien der Entzündungsaktivität . . . . .                                  | 44    |

|    |                           |    |
|----|---------------------------|----|
| 6. | Diskussion . . . . .      | 51 |
| 7. | Zusammenfassung . . . . . | 57 |
| 8. | Literatur . . . . .       | 58 |

## 1. Das Transferrin - seine Physiologie und Pathologie

Das Transferrin, auch Siderophilin,  $\beta_1$ -Globulin genannt, ist das eisenbindende Protein des menschlichen Serums, das praktisch den gesamten Eisentransport besorgt. In der Serumelektrophorese wandert es mit den  $\beta_1$ -Globulinen. Sein Molekulargewicht beträgt 88000. Jedes Transferrinmolekül bindet maximal 2 Atome Eisen. Die Art der Metallbindung ist nicht endgültig geklärt. Es kann nur Eisen in der 3-wertigen ionisierten Form ( $\text{Fe}^{3+}$ ) von Transferrin gebunden werden. Die Eisenbindung ist auch pH-abhängig [HEILMEYER (9)]. Bei pH 5 ist die Dissoziation des Fe-Transferrinkomplexes vollständig. Sehr stabil ist die Eisenbindung des Transferrins bei pH-Werten des physiologischen Bereiches (pH 7,35 - 7,45). Die Stabilitätskonstante des Komplexes beträgt  $10^{29}$  [KORMAN (18)]. Eisen kann somit durch pH-Senkung oder pH-Erhöhung (bezogen auf das physiologische pH-Niveau des Blutes) vom Transferrin abgespalten werden.

Bei physiologischem pH-Wert liegt das Protein in ionisierter Form vor. Sein isoelektrischer Punkt liegt bei pH 5,8. HEIMBURGER bestimmte die Aminosäuren- und Kohlenhydratzusammensetzung des Transferrins (13). Von allen Humanserumproteinen weist das Transferrin den höchsten Gehalt an Asparaginsäure (11,40g/100g Protein) auf. Es enthält aber auch im Vergleich am wenigsten die Aminosäure Threonin (3,71 g/100 g Protein).

Polymorphismen des Siderophilins werden Transferringruppen (Tf-Gruppen) genannt [SMITHIES (29)]. Es sind an die acht in ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit unterschiedliche Transferrine bekannt. Jedes der Transferrine entspricht einem autosomalen Gen, wovon jedes Individuum ein Paar besitzt. Die Angehörigen der weissen Rasse sind meist homozygot für den Gen  $\text{Tf}^c$ . Unterschiede im Eisenbindungsverhalten der genetisch unterschiedlichen Transferrine sind nicht bekannt.

Das Transferrin bindet in vitro auch andere Metalle, jedoch ist die Eisenbindung  $10^7$  mal fester als z. B. die Kupferbindung. 1 Mol des Proteins soll gemeinsam mit den 2 Molen  $\text{Fe}^{3+}$  auch 2 Mole  $\text{CO}_2$  binden (5).

Die biologische Funktion des Siderophilins besteht darin, dissozii-

rende Fe-Protein-Komplexe zu bilden, die ein schnell verfügbares, im Blut zirkulierendes, nicht toxisches Eisendepot darstellen und den Verlust von Plasmaeisen durch die Urinausscheidung verhindern [RENTSCH (23)].

SCHULTZE (26) fand heraus, daß ein Mensch von 70 kg Gewicht etwa 9 g Transferrin aufzuweisen hat, welches 11 - 12 mg Eisen transportieren kann. 1 mg Transferrin kann daher maximal 1,23  $\mu$ g Eisen binden (26). Bei gesunden Personen ist das Transferrin jedoch nur zu etwa 34 % (siehe Seite 16) mit Eisen gesättigt. (Sog. Transferrinsättigung). Das Blutserum enthält somit nur 3 mg Eisen. Von den im Körper des erwachsenen Menschen vorhandenen 4 - 5 g Fe sind also nur 0,06 % an Transferrin gebunden. Dennoch ist diese kleine Eisenfraktion für den Eisenstoffwechsel von größter Bedeutung, da alle Eisenverschiebungen im Organismus nur mit Hilfe des Serumeisens und damit nur mit Hilfe des Transferrins stattfinden können.

Das Transferrin wird in der Leber gebildet und unterliegt einem ständigen Anabolismus und Katabolismus. Die Halbwertszeit liegt zwischen 6 und 12 Tagen. Dies zeigten Untersuchungen von GITLIN (7) mit  $J^{131}$ -Transferrin.

Das eisenbindende Protein bildet mit dem Eisen im Organismus einen Zyklus, den sog. "Plasma to cell cycle", der von JANDL und KATZ (16) erforscht und eingehend beschrieben wurde. Das hauptsächlich im Duodenum resorbierte, aus der Nahrung stammende 2-wertige Eisen wird durch einen noch nicht vollständig geklärten Resorptionsmechanismus (Diffusion oder Enzymsystem?) in die Mukoszelle aufgenommen. Dort erfolgt die Bindung des Eisens an Apoferritin. Dieser Ferritin genannte Eisen-Eiweißkörper-Komplex kann wieder zerfallen und das Metallion in das Blut abgeben [BEGEMANN (3)]. Das Eisen wird dann ausschließlich von Coeruloplasmin, dem einzig für die Ferroxydation verantwortlichen Serumenzym zu 3-wertigem Ferrion oxydiert [OSAKI et al. (21)]. Jetzt erst erfolgt die Bindung an Transferrin. Über die Vena porta wird die Leber passiert, und das Metall zunächst wieder als Ferritin gespeichert. Eine weitere Speicherform ist das wesentlich eiweißärmere Hämosiderin. Die Regulation des Fe-Stoffwechsels erfolgt ausschließlich durch die Resorption. Bei Eisenbe-

darf wird das Speichereisen aus der Leber mobilisiert, wieder an Transferrin gebunden, und somit an andere Organe - hauptsächlich an das Knochenmark - abgegeben. JANDL und KATZ (16) gelang mit Hilfe von radioaktivmarkiertem Transferrin ( $J^{131}$ -Tf) der Nachweis, daß das Transferrin an der Oberfläche von Erythroblasten und Reticulocyten spezifisch gebunden wird.

Die Anheftung des Transferrins an der Reticulocytenoberfläche konnte dabei durch Blausäure oder 2-4-Dinitrophenylphenol oder durch eine vorangegangene Trypsinbehandlung der Reticulocyten verhindert werden.

Berechnungen ergeben, daß etwa 50000 Transferrinmoleküle an der Oberfläche eines jeden Reticulocyten gebunden werden können, innerhalb 1er Minute wechseln dabei 25000 Moleküle des Proteins: Sie geben das Eisen ab und machen für herankommende eisenbeladene Transferrinmoleküle Platz.

Da für die Hämoglobinsynthese etwa 25-30 mg Eisen in 24 Std. erforderlich sind, muß die Gesamtmenge des Transferrins mindestens 7-12mal an die blutbildenden Zentren herangeführt werden.

Die Art der reversiblen Bindung des Proteins an die Oberfläche der Erythrocytenvorstufen ist ungeklärt (spezifischer Transferrinreceptor?), gesichert ist, daß die kernhaltigen Erythroblasten zu Siderophilin eine höhere Affinität besitzen als die Reticulocyten. Fe-beladenes Siderophilin wird 4-5mal stärker an die Zelloberflächen gebunden als unbeladenes ("verbrauchtes"). Hieraus erklärt sich der Ablösemechanismus. Beladene Transferrinmoleküle verdrängen die "verbrauchten", welche für eine erneute Fe-Beladung nun zur Verfügung stehen und ein erneuter "Plasma to cell cycle" kann beginnen. Interessant ist, daß das dem Transferrin in physiko-chemischer Sicht nahestehende Albumin keinerlei Beziehung zu den Oberflächen der erwähnten Zellpopulationen aufnimmt. Es muß betont werden, daß immer ein dynamisches Gleichgewicht zwischen gebundenem und freiem Transferrin besteht. Von den 9 g Gesamtgehalt an Transferrin sind zu jedem Zeitpunkt 10 - 20 mg immer an Zellen des roten Systems gebunden.

Der Weg des Eisens von der Zelloberfläche der Erythroblasten in das Zellinnere ist noch nicht endgültig geklärt. JANDL vermutet, daß über eine Zwischenbindung an einen ATP-Ascorbinsäure-Komplex

die Fe-Aufnahme in das Zellinnere erfolgt. In den Erythroblasten erfolgt dann mit Hilfe der Hämsynthetase (Goldberg-Ferment) der Einbau des Eisens in das Hämoglobin. Bemerkenswert erscheint, daß nur bei einer physiologischen Transferrinsättigung (30-50 %) die Eisenaufnahme in die Erythroblasten optimal ist.

Der Serumtransferringehalt beträgt bei Gesunden 200-320 mg% (s.u.).

Die Eisenmenge, die von Transferrin noch zusätzlich aufgenommen werden kann, wird als freie oder latente Eisenbindungskapazität (LEBC) bezeichnet (Transferrin ist nur zu einem Drittel mit Fe abgesättigt). Die Gesamteisenmenge, die das Serum nach vollständiger Sättigung enthält, ist die totale Eisenbindungskapazität (TEBC). Die TEBC errechnet sich somit aus der Summe von Serumeisengehalt und LEBC. Die TEBC ist mit dem Transferringehalt des Plasmas streng korreliert [BAMBACH (1)]. Mittelwerte von Gesunden: LEBC 228 µg%; TEBC 340 µg% (Siehe S.16)

Die Konzentration des Transferrins im Serum unterliegt erheblichen Schwankungen - auch bei physiologischen Prozessen. HITZIG (15) und WEISS (33) untersuchten die Serumtransferrinkonzentration in der Schwangerschaft und im Kindesalter.

In der Schwangerschaft ist der Transferringehalt erhöht (15).

Der Serummittelwert wird mit 480 mg% (Standardabweichung  $s = 64$ ) angegeben. Im Nabelschnurblut findet sich ein Transferringehalt von 333 mg%,  $s = 24$  (33), Säuglinge im Alter von 2-4 Wochen weisen 274 mg%,  $s = 26$  (33) auf. Der Transferrinspiegel steigt nun mit dem Lebensalter kontinuierlich an und erreicht das Maximum zwischen dem 6. und 13. Lebensmonat. Dieses Maximum wird mit einem Mittelwert von 394 mg%,  $s = 38$  (15) beschrieben. Von dem 13. Lebensmonat an fällt die Transferrinkonzentration stetig bis hin zu den Werten des Erwachsenenalters. So weisen 11-16 jährige Kinder einen Transferringehalt von 341 mg%,  $s = 37$  (33) auf, wobei erwachsene Vergleichspersonen einen Gehalt von 300 mg%  $s = 38$  (33) zeigten. Die erhöhten Transferrinwerte des Kindesalters sind auf den physiologischen Fe-Mangel (s. u.) zurückzuführen, denn Kinder ohne Fe-Mangel wiesen bei dieser Untersuchung Werte des Erwachsenenalters auf (33).-Eine Vermehrung oder Verminderung des Transferrins wird bei verschiedenen pathologischen Zuständen angetroffen.

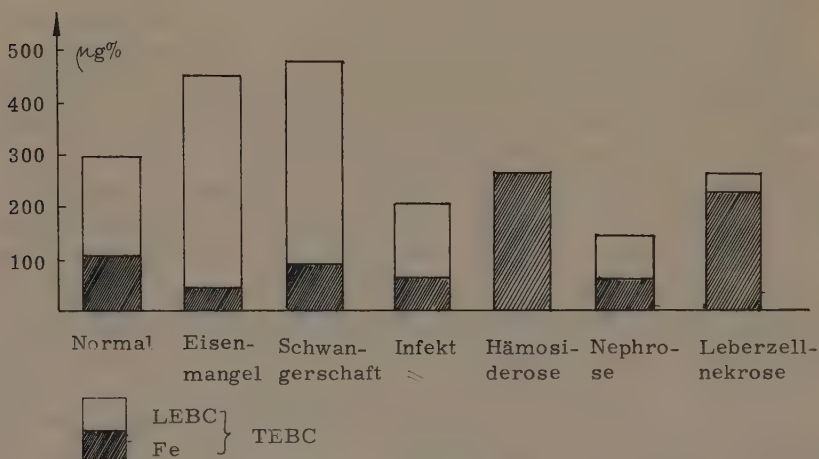
Eine Erhöhung des Transferrinspiegels wird nur bei der Eisenmangelanämie angetroffen. Hierbei ist auch die LEBC gegenüber dem Normwert erhöht (Siehe Schema S. 8). Als ein markantes Beispiel einer Eisenmangelanämie sei folgender Fall erwähnt. Patientin M. I., 35 Jahre, wurde am 15.6.72 wegen dieser Anämieform stationär in die Medizinische Poliklinik der Universität München aufgenommen. Es fand sich ein stark erniedrigter Eisen Spiegel von nur 11  $\mu\text{g}\%$ , der Hb-Gehalt betrug 7,7 g%. Der Transferrinspiegel zeigte eine starke Konzentrationserhöhung auf 386 mg%. Unter konsequenter Eisentherapie besserte sich das Zustandsbild sehr schnell. Am 27. 6. 72 betrug das Serumeisen 169  $\mu\text{g}\%$ , das Transferrin war auf 246 mg% abgesunken. Auch der Hb-Gehalt war mit 11,5 g% schon zufriedenstellend angehoben.

Eine Verminderung des Transferrins ist bei Neoplasien, akut- und chronisch- entzündlichen Erkrankungen, hämolytischen Syndromen, nephrotischem Syndrom [HEILMEYER (12)], chronischen Lebererkrankungen einschließlich der Hämosiderose und Hämochromatose bekannt. RENTSCH (23) untersuchte 15 Krankheitsgruppen und fand eine signifikante Abweichung von der Norm, die umso ausgeprägter war, je akuter der Krankheitsprozeß verlief. Die niedrigsten Transferrinwerte zeigten dabei Patienten mit akut verlaufenden malignen Erkrankungen und mit nephrotischem Syndrom. Hierbei kann das Transferrin bis auf Werte weit unter 100 mg% erniedrigt sein. Auch eine kongenitale Verminderung des Transferrins ist beschrieben worden [HEILMEYER (11)].

Für das pathologische Geschehen ist auch die Fe-Sättigung des Proteins entscheidend: Bei einer Transferrinsättigung über 60 % wird Eisen vermehrt auch in knochenmarksfremde Gewebe abgelagert (Beispiel Hämochromatose) ein Mechanismus, der auch bei Infekten und Tumorerkrankungen gilt, da durch die Verminderung des Transferrinspiegels sich die Transferrinsättigung vergrößert. (Erst sekundär wird durch die daraus folgende Eisenabwanderung in das RES der Serumeisenspiegel gesenkt.)

Als Ursache der Hypotransferrinämie wird bei der Hepatitis, Lebercirrhose und Hämochromatose eine Synthesestörung in der Leber angenommen. Bei allen anderen Krankheitsformen, die mit einer Verminderung des Transferrins einhergehen, besteht noch keine

Klarheit, ob dieses Phänomen mit einem gesteigerten Katabolismus oder verminderter Syntheseleistung erklärt werden kann. RENTSCH (23) erscheint das reziproke Verhalten von Transferrinkonzentration im Serum und Eisensättigung der Depots bei verschiedenen pathologischen Zuständen als auffällig. Eisenmangelzustände zeigen bei einer Entleerung der Depots eine deutliche



Beziehung zwischen Fe, LEBC, TEBC  
 bei verschiedenen klinischen Zuständen  
 (Aus Moore C.V., E.B. Brown: Documenta  
 Geigy, Acta clin. 7, 1967)

Transferrinvermehrung im Serum. Entzündungen und Neoplasmen zeigen genau das umgekehrte Verhalten. Als Erklärung bietet sich folgende Theorie an: Nach OVERKAMP (22) soll das eisenspeichernde Protein Apoferritin aus Transferrin aufgebaut werden; umgekehrt kann Apoferritin möglicherweise zu Transferrin aufgespalten werden [VENTURA (31)]. Bei einer Fe-Entleerung der Depots wird - wenn man ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Transferrin und Apoferritin voraussetzt - Apoferritin aufgespalten, und Transferrin erscheint vermehrt im Serum (Eisenmangel-, Blutungsanämie). Bei Infekten und Tumoren wird Transferrin für die Bildung von Apoferritin verbraucht, die Serumkonzentration

tration von Transferrin fällt ab.

Somit erscheint die Bestimmung des Transferrins für den Kliniker gegeben für die Differenzierung zwischen Eisenmangel- und Infektanämie, bei eisenrefraktären Anämien, bei Hämochromatosen, Leberschäden und bei renalen und gastrointestinalen Proteinverlust-Syndromen (1). Die Transferrinbestimmung kann sogar als ein Parameter für einen Therapieerfolg herangezogen werden, da die Konzentrationsunterschiede vor bzw. nach entsprechender Behandlung signifikant sein können (23).

In der vorliegenden Arbeit soll das Verhalten des Serumtransferrins bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Spondylitis ankylosans erörtert werden.

## 2. Untersuchungsmethodik

An insgesamt 204 Seren wurden jeweils der Eisenspiegel, die latente Eisenbindungskapazität (LEBC) und der Transferrin-gehalt bestimmt. Aus diesen Werten wurde die totale Eisenbindungskapazität (TEBC) und die Eisentransferrinsättigung zusätzlich errechnet.

Das Untersuchungsmaterial setzte sich aus Seren von 74 Gesunden, 68 Patienten mit chronischer Polyarthrititis und 51 Patienten mit Spondylitis ankylosans zusammen. An 11 weiteren Seren wurden verschiedene Anämieformen untersucht. Davon wurde ein sehr markantes Beispiel einer Eisenmangelanämie im vorangegangenen Kapitel aufgeführt.

### 2.1. Bestimmung des Serumeisenspiegels

Sie erfolgte mit dem Reagenziensatz der Firma MERCK, Darmstadt (Artikel Nr. 3307), wobei genau nach der dort beigegebenen Gebrauchsanleitung verfahren wurde. Das Prinzip dieses Testes beruht auf einer bei SCHADE et al. (24) angegebenen Methodik:

In einem schwach sauren Phosphatpuffer (Natriumphosphat-Puffer pH 5,5) wird das Eisen von Transferrin abgespalten, wo-

# Präzisionskontrollen der angewandten Untersuchungsmethoden

|      | n  | x   | r       | s   | $W_n$ | $s_x$ | VK    | $F_r \text{ max}$ |
|------|----|-----|---------|-----|-------|-------|-------|-------------------|
| Fe   | 20 | 113 | 111-117 | 1,6 | 3,75  | 0,35  | 0,014 | 3,4 %             |
| LEBC | 19 | 209 | 198-219 | 5,6 | 3,75  | 1,28  | 0,027 | 5,2 %             |
| Trf  | 18 | 220 | 208-231 | 6,6 | 3,64  | 1,55  | 0,030 | 6,0 %             |
| TEBC | 19 | 322 | 309-336 | 5,8 | 4,665 | 1,33  | 0,018 | 4,3 %             |

n: Versuchsanzahl

x: Mittelwert

r: Extrembereich

s: Standardabweichung

$W_n$ : Standardisierter Extrembereich

$s_x$ : Standardabweichung des Mittelwertes

VK: Variationskoeffizient

$F_r \text{ max}$ : maximaler relativer Fehler

x, r, s,  $s_x$  (Fe, LEBC, TEBC) in  $\mu\text{g}\%$   
x, r, s,  $s_x$  (Trf) in  $\text{mg}\%$

Trf und TEBC zeigen in den Mittelwerten (x) keine Relation, da sie aus 2 verschiedenen Mischserien bestimmt wurden.

bei die Serumproteine in Lösung bleiben.

Durch Natriumascorbat wird das 3-wertige Fe anschließend in 2-wertiges reduziert und durch Hinzufügen mit einem spezifischen Eisenreagenz (sulfoniertes Bathophenanthrolin) in eine rotgefärbte Verbindung übergeführt und anschließend photometrisch bestimmt.

Durch ein eventuell erhöht vorhandenes Serumbilirubin wird diese Methode nicht oder nur sehr wenig gestört. Selbst an ikterischen Seren mit einem Bilirubingehalt bis 24 mg% kann die Fe-Konzentration noch zufriedenstellend ermittelt werden (29). Zur Kontrolle der Präzision dieser Methode wurde von uns von einem selbst hergestellten eisenfreien Mischserum 20 aufeinanderfolgende Eisenbestimmungen durchgeführt (siehe Tab. ) Bei einem Variationskoeffizienten von nur 0,014 ist die Reproduzierbarkeit (Präzision) dieses Verfahrens als ausgezeichnet zu beurteilen. Der maximale Fehler vom Mittelwert betrug 3,4 %.

## 2.2. Bestimmung der latenten Eisenbindungskapazität (LEBC)

Die Ermittlung der LEBC wurde mit dem Reagenziensatz der Firma MERCK Artikel Nr. 3313 unter genauer Befolgung der Gebrauchsvorschrift durchgeführt.

Dieser Methode liegt ein von SCHADE et al. (24) ermitteltes Bestimmungsprinzip zugrunde.

Dem Serum wird im Überschuß Fe in Form einer  $\text{Fe}^{3+}$ -Standardlösung zugegeben. Ein durch Zugabe von Tris (Hydroxymethylaminomethan-Pufferlösung) bewirkte pH Verschiebung auf pH 8,3 des Serums erweist sich als günstig, schon nach kurzer Zeit das Transferrin, welches im Normfall nur mit einem Drittel seiner Kapazität gesättigt ist, mit einem Teil des zugegebenen Eisens gänzlich zu sättigen. Das nicht gebundene Eisen wird reduziert (mittels Methylaminophenolsulfat und Natriumhydrogensulfat als Stabilisator), mit dem spezifischen Eisenreagenz Bathophenanthrolindisulfonsäure in eine rotgefärbte Verbindung übergeführt und photometrisch bestimmt. Die Differenz zwischen zugegebenem und nicht gebundenem Ei-

sen ergibt die LEBG (auch freie Eisenbind-kapazität bezeichnet).

Die Präzision dieser Methode wurde an einem eisenfreien Mischserum bei 19 Bestimmungen ermittelt. Der Variationskoeffizient wurde zu 0,027 (siehe Tabelle S.10) errechnet, die maximale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert betrug in der Serie 5,2 %. Somit erweist sich die Reproduzierbarkeit der Methode als sehr gut.

### 2.3. Bestimmung der totalen Eisenbindungskapazität (TEBG) und der Transferrinsättigung

Der errechnete Summenwert aus Eisengehalt und LEBG eines Serums stellt die totale Eisenbindungskapazität (TEBG) dar; die Transferrinsättigung entspricht dann genau dem Quotientwert aus Eisengehalt und TEBG.

### 2.4. Bestimmung des Transferringehaltes

Die Ermittlung erfolgte mit Hilfe der sog. einfachen, radialen Immundiffusion nach MANCINI, CARBONARA und HEREMANS (19). Dieser immunologischen Bestimmungsmethode liegt folgendes Prinzip zugrunde: Gelöste Antigenmoleküle (hier Transferrin) diffundieren radial von einem zylinderförmigen Startloch in eine gleichmäßig dicke, das homologe Antiserum enthaltende Agargelschicht unter Ausbildung eines Präzipitatzylinders. Die kreisförmige Grundfläche oder auch der Durchmesser des Zylinders stehen in direkter Beziehung zur Antigenkonzentration. Als Reagenziensatz wurde für die vorliegende Arbeit der Human Transferrin Test der Firma HYLAND, Kalifornien, Artikel-Nr. 085-132 verwendet.

Jede Immunoplatte dieser Firma enthält 6 Startlöcher, in die 5  $\mu$ l unverdünntes Serum mit Hilfe einer Pipette der Firma HAMILTON pipettiert wurden. Zur Eichung der Methode wurden bei jedem Bestimmungsgang 3 Löcher mit der gleichen Menge von Seren bekannten Transferringehaltes gefüllt. Verwendung fanden dabei geeichte Seren der Herstellungsfirma mit

einem eingestellten Transferringehalt von 80, 245 und 440 mg%. Die Platten wurden dann verschlossen, bei 37°C in einer feuchten Kammer 4 Stunden lang inkubiert und anschließend sofort der Durchmesser des Präzipitatsringes mit Hilfe einer epidiaskopartigen Vergrößerungsmethode genau bestimmt.

Bei den Immunplatten der Firma HYLAND steht der Durchmesser der Präzipitatsfläche zu der jeweiligen Transferrinkonzentration in einer logarithmischen Beziehung:  $d \propto \log \text{Konz.}$  Auf Millimeterpapier wurde der Durchmesser in mm als Abszisse gegen den dekadischen Logarithmus der Konzentration bei den 3 Seren bekannten Transferringehaltes aufgetragen. Im Idealfall liegen die sich so ergebende Punkte auf einer Geraden, der Eichgeraden. Diese Gerade gibt zu jedem Durchmesser den Logarithmus der Konzentration auf der Ordinate an.

Die Genauigkeit dieser Bestimmungsart wurde mit Eichseren von HYLAND und von den BEHRINGWERKEN, Marburg geprüft. In dem Test erwies sich diese Methode als sehr genau:

|                 |     |     |     |     |     |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| erwarteter Wert | 88  | 265 | 275 | 490 | mg% |
| bestimmter Wert | 86  | 265 | 263 | 475 | mg% |
| relat. Fehler   | 2 % | 0 % | 4 % | 3 % |     |

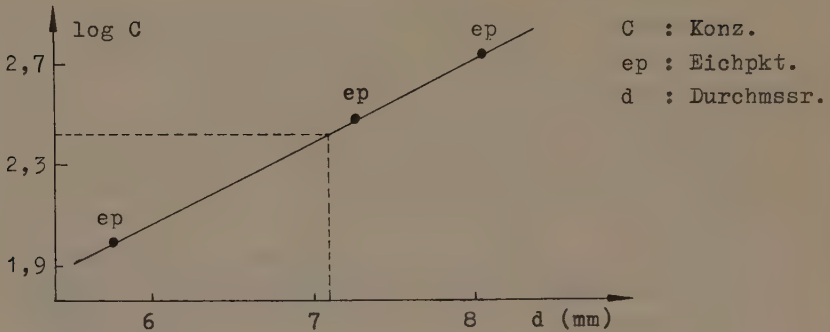
Der durchschnittliche relative Fehler betrug somit nur 2,3 %.

Das Verfahren weist ebenfalls eine sehr gute Reproduzierbarkeit auf. Bei 18 Simultanbestimmungen an einem Patientenserum wurde ein Variationskoeffizient von 0,03 (siehe Tabelle S.10) ermittelt, eine maximale Abweichung vom errechneten Mittelwert von 6 % beobachtet.

Bei der immunologischen Diffusionstechnik werden als mögliche Fehlerquellen - neben Pipettierfehlern und Ablesungsungenauigkeiten - auch Störungen der Diffusionsfähigkeit der Antigene durch Bildung von Molekülaggregaten diskutiert (27).

Im nächsten Abschnitt werden die hier besprochenen Methoden an einer mittelgroßen Population von Gesunden angewandt und die erhaltenen Werte mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

## Prinzip der Transferrinkonzentrationsbestimmung

3. Normalwerte bei einer gesunden Kontrollgruppe ( $n = 74$ )

Sämtliches hierzu verwendete Serenmaterial stammt aus der betriebsärztlichen Untersuchungsstelle der Medizinischen Poliklinik München von Erwachsenen, bei denen eine vorausgegangene internistische Routineuntersuchung keine pathologischen Befunde ergab.

Die gefundenen Normalwerte und ihre statistischen Parameter ( $s$  ; VK) stimmen sehr gut mit Untersuchungsergebnissen von HEINRICH (14) und HAUSMANN (8) überein (siehe Tab. S. 16). Auf eine Aufschlüsselung der Mittelwerte in männliche und weibliche Personengruppen wurde verzichtet, da entsprechende Untersuchungswerte bei HAUSMANN (8) kaum divergieren.

Für die Transferrinkonzentration im Serum fanden wir einen Mittelwert von 278 mg% mit Standardabweichung  $s = 49$  bei 74 Gesunden. Die Herstellerfirma HYLAND gibt für ihren Transferrin-Test als Mittelwert 280 mg% ( $s = 67$  ;  $n = 100$ ) an. In der Literatur werden als Mittelwerte für das Transferrin im Serum von RENTSCH (23) 296 mg% ( $s = 38$  ;  $n = 101$ ) von SCHUMACHER et al. (27) 286 mg% ( $s = 39,6$ ) angegeben. BECKER, RAPP, SCHWICK et al. (2) ermittelten 295 mg% ( $s = 55$ ; Variationsbreite  $r$  : 200 - 400 mg%). TURBESSI (30) gibt 260 mg% ( $s = 57,6$ ) an.

Alle hier aufgeführten Transferrinwerte wurden durch die einfache, radiale Immundiffusion ermittelt, unser beobachteter Wert von 278 mg% liegt im Mittelfeld.

Bei unseren Untersuchungen wurde das Transferrin doppelt bestimmt. Einmal direkt immunologisch, zweitens über die totale Eisenbindungskapazität (TEBC), da Eisen im Serum nur von Transferrin gebunden wird. (Eine sehr kleine Eisenmenge gebunden an Hämopexin und Haptoglobin - aus einem Teil des Häm eisens stammend - kann vernachlässigt werden). Die gesunde Population wurde von den beiden Methoden mit dem gleichen Variationskoeffizienten beschrieben: VK = 0,18 (siehe Tab.), somit können beide Methoden hinsichtlich ihrer hervorragenden Spezifität und sehr guten Präzision als praktisch identisch betrachtet werden. Die immunologische Bestimmung ist methodisch wesentlich einfacher und weist den großen Vorteil auf, daß für die Durchführung nur eine sehr geringe Serummenge (5  $\mu$ l) benötigt wird. Zur Erzielung optimaler Ergebnisse muß jedoch mit größter Sorgfalt gearbeitet werden. Die colorimetrische Methode ist aber bei weitem aufschlußreicher, da neben dem Eisenspiegel und LEBC auch die Transferrinsättigung durch einfache Division bestimmt werden kann.

## Serumwerte von gesunden Erwachsenen

|            |    | 1          | 2         | 3         |
|------------|----|------------|-----------|-----------|
| Fe         | x  | 112        | 114       | 117       |
|            | r  | 56 - 185   | 62 - 183  | 55 - 226  |
|            | s  | 38         | 32        | 32        |
|            | VK | 0,34       | 0,28      | 0,28      |
| LEBC       | x  | 228        |           | 200       |
|            | r  | 82,2 - 405 |           | 63 - 392  |
|            | s  | 68         |           | 55        |
|            | VK | 0,30       |           | 0,28      |
| Trf        | x  | 278        |           |           |
|            | r  | 195 - 375  |           |           |
|            | s  | 49         |           |           |
|            | VK | 0,18       |           |           |
| TEBC       | x  | 340        | 326       | 317       |
|            | r  | 229 - 472  | 249 - 421 | 218 - 510 |
|            | s  | 60         | 43        | 54        |
|            | VK | 0,18       | 0,13      | 0,17      |
| Trf-sätt.x |    | 34 %       | 36 %      | 37 %      |
|            | r  | 14 - 66 %  | 22 - 55 % | 13 - 71 % |
|            | s  | 12 %       | 8,5 %     | 10,5 %    |
|            | VK | 0,35       | 0,24      | 0,28      |

x, r, s. (Fe, LEBC, TEBC) in  $\mu\text{g}\%$   
 x, r, s (Trf) in  $\text{mg}\%$

Spalte 1: eigene Untersuchungen (n = 74)

Spalte 2: Untersuchungen von HEINRICH (14), (n = 100)

Spalte 3: Untersuchungen von HAUSMANN (8), (n = 110)

x: Mittelwert

s: Standardabweichung

r: Variationsbreite

VK: Variationskoeffizient

#### 4. Untersuchungen im Serum bei Patienten mit chronischer Polyarthrititis

##### 4.1. Überblick über die chronische Polyarthrititis (c.P.)

Diese chronisch-entzündliche progrediente Systemerkrankung des Bindegewebes manifestiert sich vorwiegend am Bewegungsapparat und erfaßt hier in symmetrischer Weise zunächst die kleinen Gelenke (besonders Fingergrundgelenke, Finger-mittelgelenke, Handgelenke, Zehengelenke, Sprunggelenke). Im allgemeinen werden erst nach jahrelangem Bestehen auch die größeren Gelenke erfaßt. Allmählich entstehen Gelenkdeformationen und Gelenkfehlstellungen mit weitgehender Funktionsbehinderung und prägen mit der dadurch bedingten Invalidisierung das Krankheitsbild. Die relative Häufigkeit der c.P. in der Gesamtbevölkerung ist auf 0,3 - 3,0 % einzuschätzen, wobei regionale bzw. klimatische Unterschiede bestehen sollen. Die c.P. betrifft in 75 - 80 % der Fälle weibliche Individuen, vorzugsweise zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr. Besonders anfällig sind leptosomasthenische Frauen. Ätiologie und Pathogenese der c.P. sind ungeklärt. Der Krankheitsverlauf ist durch Schübe und Remissionen gekennzeichnet, Ausheilungs- und Endstadien der c.P. sind außerordentlich vielgestaltig. Laboratoriumsdiagnostisch fallen eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (wichtigstes Kriterium der Erkrankungsaktivität), in Spätstadien erniedrigte Hämoglobin- und Erythrozytenwerte, erhöhte Leukozytenwerte und eine Dysproteinämie der Plasmaproteine (Zunahme der Globuline auf Kosten der Albumine) auf. 60 % der Erkrankten weisen serologisch den sog. Rheumafaktor auf (seropositive c.P.) und sind klinisch durch eine progredientere Verlaufsform gekennzeichnet. Die Krankheit wird heute nach den Kriterien (11 Punkte) der AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION diagnostiziert und nach Anzahl der erfüllten Punkte in klassische, eindeutige, wahrscheinliche und mögliche c.P. eingeteilt [MOLL (20)].

Für die vorliegende Arbeit wurden 68 Patienten mit klassi-

scher oder eindeutiger c.P. aus der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik München ausgewählt.

#### 4.2. Statistische Untersuchungsgrundlagen

Der Vergleich zweier Mittelwerte erfolgte mit dem t-Test (Student-Verteilung). Das Signifikanz-Niveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt, wobei p als doppelseitige Signifikanz- oder Irrtumswahrscheinlichkeit definiert wurde ( $p = 2 \alpha$ ). t wurde nach folgender Formel berechnet:

$$t_v = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\frac{n_2 s_1^2 + n_1 s_2^2}{n_1 n_2}}}$$

x : arith. Mittelwert

s : Standardabweichung

n : Anzahl der untersuchten Fälle

$$v = \frac{1}{k^2 + (1 - k)^2} ;$$

$$k = \frac{N_2 s_1^2}{N_2 s_1^2 + N_1 s_2^2}$$

Das errechnete t und v wurde direkt zur Bestimmung von p mit Hilfe der "Wissenschaftliche Tabellen" der Firma GEIGY (6) herangezogen.

Für die Beurteilung der Signifikanz bezüglich der Abweichung von pathologischen Werten vom entsprechenden Normalkollektiv fanden nur die von uns ermittelten Normalwerte (siehe S.16) Verwendung.

4.3. Mittelwerte von Fe, LEBC, Transferrin (Trf), TEBC und der Trf-Sättigung im Serum bei 68 Patienten mit chronischer Polyarthrititis.

|    | Fe      | LEBC           | TEBC      | Trf       | Trf-Sättg. |
|----|---------|----------------|-----------|-----------|------------|
| x  | 72,7    | 208            | 280       | 222       | 26 %       |
| r  | 7 - 147 | 46 - 353       | 179 - 476 | 143 - 357 | 3 - 67 %   |
| s  | 29,5    | 64,7           | 62,7      | 46,2      | 13,5 %     |
| VK | 0,41    | 0,31           | 0,22      | 0,21      | 0,52       |
| p  | <0,001  | 0,1 > p > 0,05 | <0,001    | <0,001    | <0,001     |

x : Mittelwert

x, r, s (Fe, LEBC, TEBC) in  $\mu\text{g}\%$

r : Variationsbreite

x, r, s (Trf) in  $\text{mg}\%$

s : Standardabweichung

VK: Variationskoeffiz.

p : Signif. gegenüber Gesunden

Hiermit wird bestätigt, daß bei der c.P. ein sehr signifikanter Abfall des Eisens und Transferringehaltes im Serum stattfindet. Auch die Transferrinsättigung ist sehr signifikant verringert von 34 % auf 26 %. Eine hypothetische Schädigung des Transferrins ist jedoch mit großer Sicherheit auszuschließen, da 1 mg des Proteins 1,26  $\mu\text{g}$  Fe zu binden vermag (errechnet aus TEBC und Trf). Unsere gesunde Population weist in Übereinstimmung einen Fe-Bindungskoeffizienten von  $1,22 \cdot 10^{-3}$  auf. SCHULTZE (26) bestimmte diesen Koeffizienten auf  $1,23 \cdot 10^{-3}$  (siehe S. 4). Auffällig erscheint, daß die LEBC nicht erforderlich signifikant erniedrigt ist, ein Faktum, welches in der vorliegenden Arbeit noch weiter untermauert wird. Die grossen Variationskoeffizienten (VK) bei Fe und Trf-Sättigung zeigen, daß die Werte in den entsprechenden Gruppen über einen weiten Bereich streuen. Die fast gleichen VKs von TEBC und Trf demonstrieren wieder die Gleichheit der Untersuchungsmethoden.

Die Patientengruppe wurde nun in männliche und weibliche Individuen unterteilt (18 ♂; 50 ♀), und die Ergebnisse dem Alter nach aufgeschlüsselt.

#### 4.4. Fe, LEBC, Trf, TEBC und Trf-Sättigung in den verschiedenen Lebensaltern bei Patienten mit c.P.

##### 4.4.1. Erkrankte Frauen (n = 50)

| A     | n  |    | Fe     | LEBC    | Trf     | TEBC    | Trf-sätt. |
|-------|----|----|--------|---------|---------|---------|-----------|
| 10-20 | 1  | x  | 123    | 353     | 270     | 476     | 26 %      |
|       |    | x  | 99,6   | 256     | 248     | 356     | 27 %      |
| 20-30 | 3  | r  | 95-106 | 182-307 | 214-300 | 288-375 | 24-37 %   |
|       |    | s  | 6,49   | 73,8    | 50,7    | 49,8    | 8 %       |
|       |    | VK | 0,07   | 0,29    | 0,20    | 0,14    | 0,28      |
| 30-40 | 12 |    | 68,8   | 236     | 239     | 305     | 23 %      |
|       |    |    | 9-144  | 130-330 | 191-320 | 251-343 | 3-26 %    |
|       |    |    | 41,4   | 61,4    | 39,6    | 28      | 15 %      |
|       |    |    | 0,60   | 0,26    | 0,17    | 0,10    | 0,63      |
| 40-50 |    |    | 45,0   | 221     | 206     | 266     | 17 %      |
|       | 9  |    | 7-74   | 149-278 | 143-305 | 202-322 | 3-26 %    |
|       |    |    | 22,6   | 43,4    | 54,6    | 40,4    | 8 %       |
|       |    |    | 0,50   | 0,2     | 0,27    | 0,15    | 0,45      |
| 50-60 |    |    | 68     | 233     | 227     | 300     | 23 %      |
|       | 14 |    | 13-119 | 167-294 | 148-352 | 247-346 | 4-38 %    |
|       |    |    | 31,1   | 37,2    | 59,7    | 29,1    | 10 %      |
|       |    |    | 0,46   | 0,16    | 0,26    | 0,10    | 0,43      |
| 60-70 |    |    | 64     | 186     | 199     | 250     | 26 %      |
|       | 10 |    | 45-114 | 124-267 | 148-316 | 179-318 | 14-43 %   |
|       |    |    | 22,4   | 46,4    | 54,4    | 45,0    | 9 %       |
|       |    |    | 0,35   | 0,25    | 0,27    | 0,18    | 0,36      |
| 70-80 | 1  | x  | 86     | 204     | 200     | 290     | 30 %      |

x, r, s (Fe, LEBC, TEBC) in  $\mu\text{g}\%$   
 x, r, s, (Trf) in  $\text{mg}\%$

##### 4.4.2. Erkrankte Männer (n = 18)

|       |   |   |    |     |     |     |      |
|-------|---|---|----|-----|-----|-----|------|
| 10-20 | 1 | x | 54 | 222 | 226 | 276 | 20 % |
|-------|---|---|----|-----|-----|-----|------|

| A     | n   | Fe     | LEBC    | Trf     | TEBC    | Trf-Sätt. |
|-------|-----|--------|---------|---------|---------|-----------|
| 20-30 | x   | 75,2   | 202     | 224     | 277     | 27 %      |
|       | 4 r | 35-93  | 193-212 | 187-240 | 239-305 | 15-33 %   |
|       | s   | 28,2   | 9,22    | 25,6    | 32      | 9 %       |
|       | VK  | 0,37   | 0,05    | 0,11    | 0,11    | 0,32      |
| 30-40 |     | 120    | 129     | 216     | 248     | 48 %      |
|       | 5   | 75-147 | 46-250  | 168-316 | 183-325 | 23-77 %   |
|       |     | 30,9   | 87,7    | 63,3    | 61,0    | 2 3 %     |
|       |     | 0,25   | 0,68    | 0,29    | 0,25    | 0,48      |
| 40-50 |     | -      | -       | -       | -       | -         |
| 50-60 |     | 83     | 181     | 209     | 264     | 31 %      |
|       | 5   | 25-132 | 120-243 | 158-294 | 207-302 | 12-53 %   |
|       |     | 46     | 52,9    | 58,5    | 40,8    | 18 %      |
|       |     | 0,55   | 0,29    | 0,28    | 0,15    | 0,57      |
| 60-70 |     | 81     | 242     | 253     | 323     | 25 %      |
|       | 3   | 70-91  | 222-282 | 220-309 | 304-352 | 20-29 %   |
|       |     | 12,4   | 35,4    | 52,5    | 28,3    | 5 %       |
|       |     | 0,15   | 0,15    | 0,21    | 0,09    | 0,21      |

x,r,s (Fe,LEBC,TEBC) in  $\mu\text{g}\%$

x,r,s (Trf) in  $\text{mg}\%$

In den Alterseinteilungen läßt sich bei den Frauen ein interessanter Abfall der untersuchten Größen von Normalwerten bis eindeutig pathologischen Werten bis zum 50. Lebensjahr verfolgen. Danach steigen die Untersuchungsgrößen wieder leicht an. Bei den männlichen Individuen läßt sich ein entsprechender Abfall höchstwahrscheinlich wegen der wesentlich geringeren Patientenzahl (die c.P. ist eine Krankheit des weiblichen Geschlechts) nicht mit derselben Stetigkeit verfolgen. Trotzdem ist die stetige Abnahme der Transferrinkonzentration im Serum bis hin zum 60. Lebensjahr unverkennbar. Erkrankte Frauen weisen zwischen dem 40. - 50. Lebensjahr praktisch den gleichen niedrigen Transferringehalt (206  $\text{mg}\%$ ) wie 50 - 60-jährige Männer (209  $\text{mg}\%$ ) mit nämlicher Erkrankung auf, wobei auch die Über-

einstimmung der statistischen Größen (s,r,VK) eindrucksvoll ist.

#### 4.5. Korrelation zwischen Krankheitsdauer (KD) und Transferrinspiegel

Das Ergebnis aus 4.4. legt den Schluß nahe, daß zwischen der individuellen Krankheitsdauer und dem Serumtransferrinspiegel bei der c.P. eine Beziehung besteht.

| KD (J.) | 1       | 2       | 3       | 4       | 10      |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| x       | 233     | 231     | 242     | 205     | 221     |
| r       | 150-320 | 158-316 | 196-294 | 144-307 | 154-290 |
| s       | 49      | 50      | 39      | 57      | 53      |
| VK      | 0,21    | 0,22    | 0,16    | 0,28    | 0,24    |
| n       | 15      | 11      | 6       | 8       | 6       |

x, r, s, in mg%

Auf dem Diagramm S.23 ist die Beziehung zwischen KD und Transferrin graphisch dargestellt.

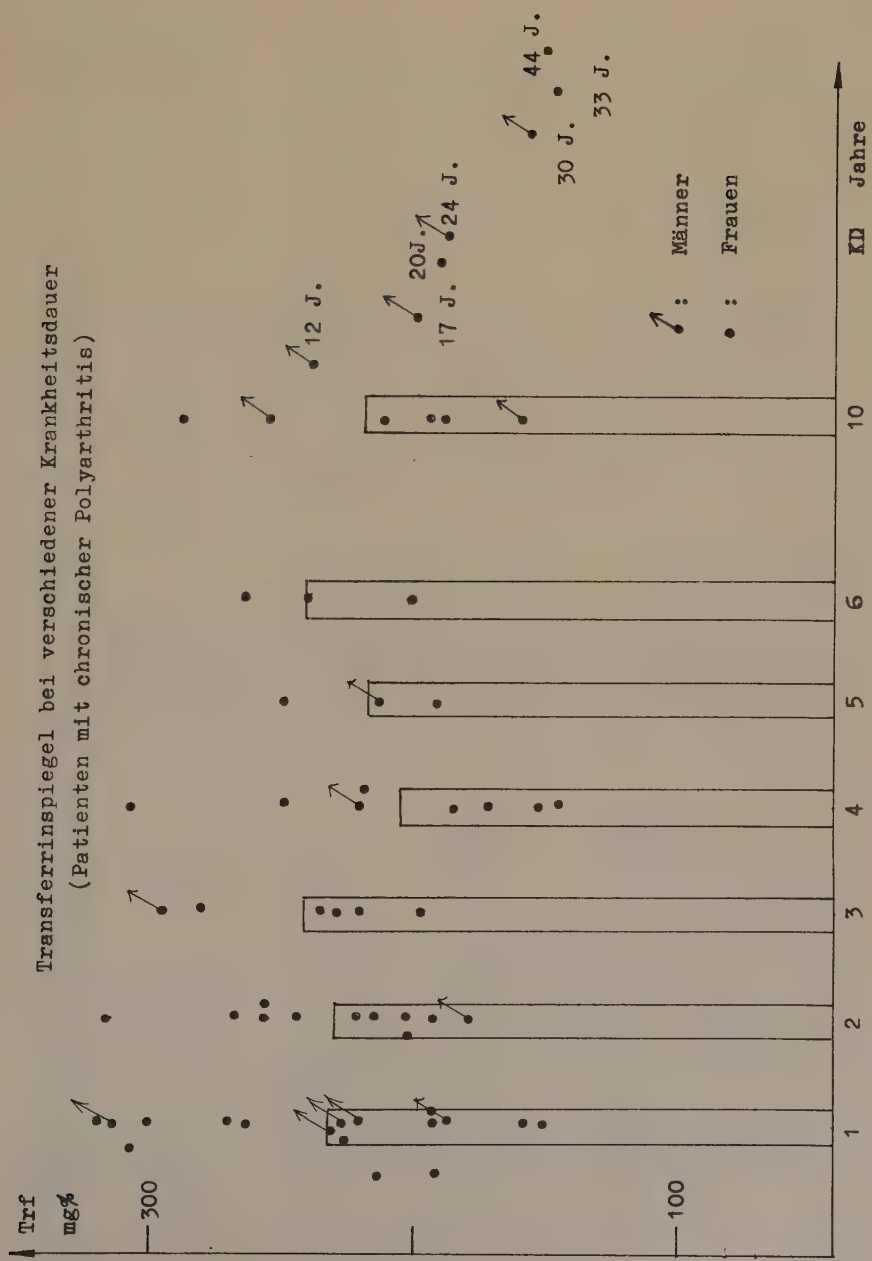
Obwohl das Transferrin nach einer Erkrankungsdauer von 4 Jahren auf 205 mg% abgesunken ist, so sind diese Änderungen nicht erforderlich signifikant ( $p > 0,05$ ). Der sehr eindrucksvolle, stetige Abfall des Proteins zwischen einer Krankheitsdauer von 12 bis 44 Jahren (siehe Diagramm) erfüllt ebenfalls nicht die verlangte Irrtumswahrscheinlichkeit ( $0,1 > p > 0,05$ ).

#### 4.6. Fe, LEBC, TEBC, Trf und Trf-Sättigung bei seronegativer und seropositiver c.P.

##### 4.6.1. Patienten mit seronegativer c.P.; Gesamtpopulation und Aufschlüsselung in männliche und weibliche Individuen

|             | n  | x    | r      | s    | VK   |
|-------------|----|------|--------|------|------|
| Fe    ♀ + ♂ | 42 | 78,7 | 7-144  | 31,4 | 0,40 |
| ♀           | 31 | 75,6 | 7-144  | 32,3 | 0,43 |
| ♂           | 11 | 87,4 | 35-132 | 30,6 | 0,35 |

Transferrinspiegel bei verschiedener Krankheitsdauer  
(Patienten mit chronischer Polyarthrit)



|           | n        | x    | r         | s      | VK   |
|-----------|----------|------|-----------|--------|------|
| LEBC      | ♀ + ♂ 42 | 199  | 46-353    | 70,3   | 0,35 |
|           | ♀ 31     | 206  | 124-353   | 55,6   | 0,27 |
|           | ♂ 11     | 180  | 46-250    | 64,3   | 0,36 |
| Trf       | 42       | 222  | 143-352   | 47,9   | 0,22 |
|           | 31       | 225  | 143-352   | 50,8   | 0,23 |
|           | 11       | 214  | 158-316   | 49,8   | 0,23 |
| TEBC      | 42       | 278  | 179-476   | 68,0   | 0,24 |
|           | 31       | 282  | 179-476   | 71,4   | 0,25 |
|           | 11       | 267  | 183-352   | 53,2   | 0,20 |
| Trf-sätt. | 42       | 28 % | 8 - 48 %  | 9,2 %  | 0,33 |
|           | 31       | 26 % | 8 - 48 %  | 9,7 %  | 0,37 |
|           | 11       | 33 % | 12 - 47 % | 11,0 % | 0,33 |

x, r, s (Fe, LEBC, TEBC) in  $\mu\text{g}\%$

x, r, s (Trf) in  $\text{mg}\%$

#### 4.6.2. Patienten mit seropositiver c.P.; Gesamtpopulation und Aufschlüsselung in männliche und weibliche Erkrankte

|      | n        | x   | r       | s  | VK   |
|------|----------|-----|---------|----|------|
| Fe   | ♀ + ♂ 26 | 63  | 9-147   | 35 | 0,56 |
|      | ♀ 19     | 52  | 9-91    | 22 | 0,42 |
|      | ♂ 7      | 93  | 70-147  | 30 | 0,30 |
| LEBC | 26       | 222 | 126-330 | 52 | 0,24 |
|      | 19       | 234 | 149-330 | 49 | 0,21 |
|      | 7        | 189 | 126-243 | 38 | 0,21 |
| Trf  | 26       | 222 | 148-347 | 50 | 0,22 |
|      | 19       | 217 | 148-347 | 53 | 0,24 |
|      | 7        | 234 | 190-309 | 47 | 0,20 |
| TEBC | 26       | 285 | 202-346 | 36 | 0,14 |
|      | 19       | 286 | 202-346 | 39 | 0,15 |
|      | 7        | 282 | 221-313 | 34 | 0,13 |

|                                         | n  | x    | r         | s      | VK   |
|-----------------------------------------|----|------|-----------|--------|------|
| Trf-sätt.                               | 26 | 22 % | 3 - 67 %  | 16,8 % | 0,76 |
|                                         | 19 | 18 % | 3 - 34 %  | 8,5 %  | 0,47 |
|                                         | 7  | 33 % | 20 - 67 % | 17,3 % | 0,52 |
|                                         |    |      |           |        |      |
| x,r,s (Fe,LEBC,TEBC) in $\mu\text{g}\%$ |    |      |           |        |      |
| x,r,s (Trf) in $\text{mg}\%$            |    |      |           |        |      |

Seronegative und seropositive c.P. unterscheiden sich in der Gesamtpopulation nur gering in den untersuchten Größen. Beide weisen genau den gleichen signifikant vom Normalkollektiv erniedrigten ( $p < 0,001$ ) Transferrinspiegel (222  $\text{mg}\%$ ) auf.

Bei den weiblichen Individuen mit positivem Rheumafaktor sind die Serumwerte für Eisen und Transferrinsättigung statistisch deutlich erniedrigt ( $0,01 > p > 0,005$ ) gegenüber der entsprechenden seronegativen Gruppe. Mit Ausnahme der erkrankten Männer, die in ihrem Eisenspiegel und Transferrinsättigung nur gering von unserer gesunden Kontrollgruppe abweichen, sind in beiden Gruppen (seropositiv wie -negativ) mit Einschränkung der LEBC sämtliche Werte gegenüber Gesunden markant erniedrigt ( $p < 0,05$  ; bzw.  $p < 0,001$ ), eine Tatsache, die mit dem Resultat aus 4.3. in Einklang steht.

#### 4.7. Korrelation der Untersuchungswerte mit Stadien der Entzündungsaktivität bei c.P.

Für diese Analyse wurde das Patientengut in Stadien der Entzündungsaktivität der bestehenden c.P. eingeteilt. Als wichtigstes Kriterium wurde die individuelle Blutsenkungsgeschwindigkeit der Erkrankten am Tage der Blutabnahme für unsere Untersuchungen herangezogen. In Anlehnung an ein Einteilungssystem nach VOIT und GAMP (32) wurden folgende Einteilungsklassen der Entzündungsaktivität gebildet:

Entzündungsaktivitätsgrad 1 : bis 20 mm der Blutsenkungs-  
(E.-Grad) geschwindigkeit  
nach Westergren  
(1-Stundenwert)

|   |     |                |
|---|-----|----------------|
| " | 2 : | 20 - 40 mm BSG |
| " | 3 : | 40 - 60 mm "   |
| " | 4 : | 60 - 80 mm "   |
|   |     | und höher      |

Bei bestehendem E.-Grad 1 herrscht klinisch im allgemeinen keine Prozessaktivität der c.P. vor; die Prozessaktivität der Entzündungsgrade 2 und 3 ist wenig bzw. mäßig aktiv zu beurteilen. Im E.-Grad 4 ist sie hochaktiv ausgeprägt (rheumatischer Prozess ist auf neue Gelenke ausge dehnt; viele Gelenke sind stark entzündlich verändert).

#### 4.7.1. Korrelationen zwischen Entzündungsaktivität und Untersuchungswerten bei seronegativer c.P.

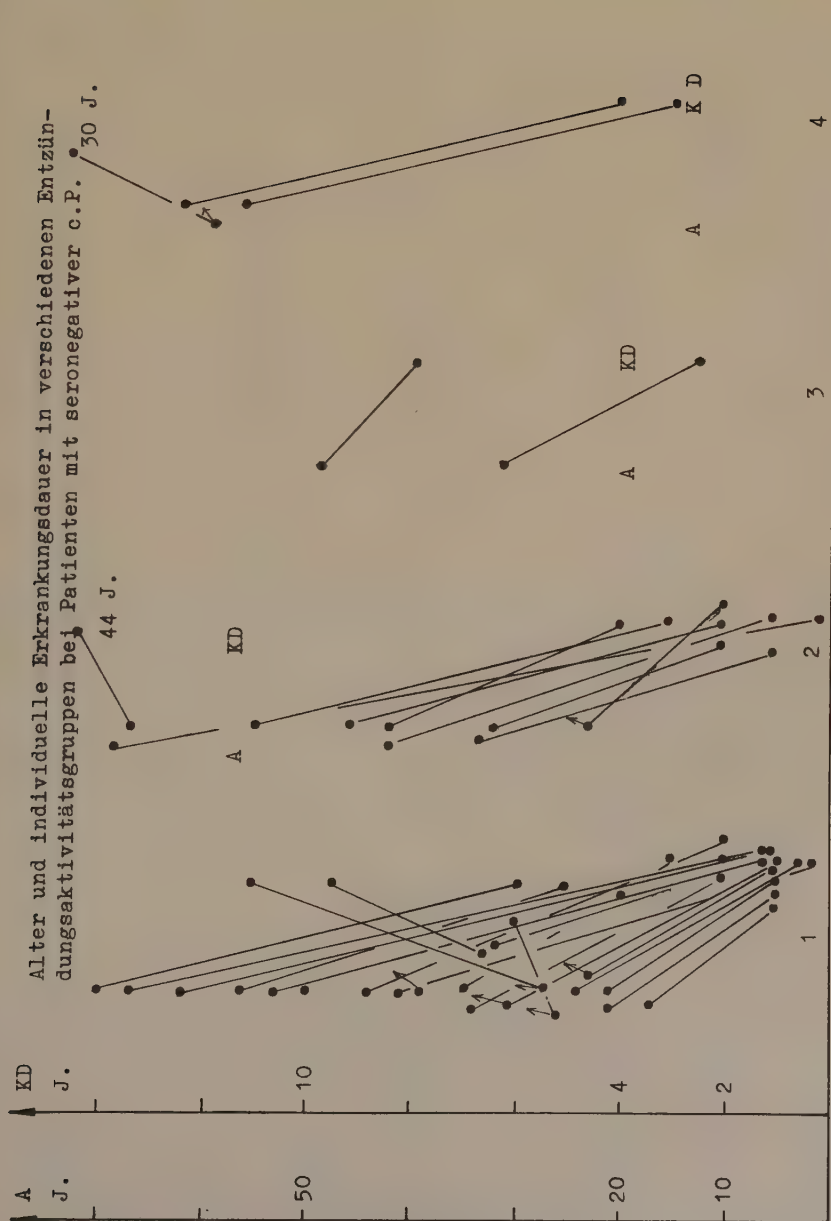
##### 4.7.1.1. Überblick über das Patientengut bzgl. Altersverteilung und Krankheitsdauer in den verschiedenen Gruppen (siehe Diagramm S.27)

In den Einteilungsgruppen wiesen die Erkrankten folgende Altersstreuung auf:

|    | 1     | 2     | 3     | 4     |
|----|-------|-------|-------|-------|
| x  | 38,4  | 45    | 40    | 59    |
| r  | 17-70 | 23-68 | 31;49 | 56-62 |
| s  | 14    | 15,1  | 15,9  | 3,54  |
| VK | 0,36  | 0,34  | 0,40  | 0,06  |
| n  | 21    | 9     | 2     | 3     |

x,r,s in Jahren

In Gruppe 1 sind auch Jugendliche vertreten. Das Diagramm (Alter und Krankheitsdauer) zeigt graphisch, daß zwischen Entzündungsaktivität und Alter mit Krankheitsdauer keine Beziehung hergestellt werden kann, mit der Tatsache überein-



stimmend, daß die c.P. durch akute Schübe und Remissionen charakterisiert ist.

Von den 3 im hochaktiven Entzündungsgrad befindenden Personen schied für unsere weiteren Analysen ein Kranker wegen durchgeführter Eisentherapie aus.

#### 4.7.1.2. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Eisenspiegel bei seronegativer c.P. (siehe Diagramm S.29 )

|    | 1      | 2      | 3     | 4     |
|----|--------|--------|-------|-------|
| x  | 100    | 54     | 38    | 23    |
| r  | 40-144 | 34-103 | 31;44 | 21;25 |
| s  | 27,8   | 21,2   | 11,5  | 3,54  |
| VK | 0,27   | 0,39   | 0,30  | 0,15  |
| n  | 20     | 12     | 2     | 2     |

x, r, s in  $\mu\text{g}\%$

Mit zunehmender Entzündungsaktivität der c.P. zeigt sich ein signifikanter Abfall des Serumeisens ( $p < 0,001$  zwischen 1 - 2; 1 - 4; 2 - 4). Bei E.-Grad 1 gleichen die Fe-Werte noch dem Normalkollektiv.

Eine Anämie ( $\sigma: \text{Hb} < 13,5 \text{ g}\%$  ;  $\varphi: \text{Hb} < 12,0 \text{ g}\%$ ) wiesen nur Erkrankte im E.-Grad 4 auf.

Von den 9 männlichen Individuen sind 7 in Gruppe 1 anzutreffen, deswegen ist der Eisenmittelwert für seronegative Männer im Vergleich etwas erhöht (siehe 4.6.1.).

#### 4.7.1.3. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und LEBC bei seronegativer c.P.

Die LEBC wird durch die verschiedenen Aktivitätsstadien der c.P. nicht beeinflusst. Die Mittelwerte sind praktisch identisch mit gesunden Personen (siehe auch 4.3. und 4.6.)

|   | 1   | 2   | 3   | 4   |
|---|-----|-----|-----|-----|
| x | 229 | 216 | 249 | 220 |



|    | 1       | 2       | 3       | 4       |
|----|---------|---------|---------|---------|
| r  | 147-353 | 124-296 | 220;278 | 182;258 |
| s  | 55,2    | 57,9    | 51,0    | 66,9    |
| VK | 0,24    | 0,27    | 0,20    | 0,30    |
| n  | 20      | 12      | 2       | 2       |

x,r,s in  $\mu\text{g}\%$

4.7.1.4. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Serumtransferinspiegel bei seronegativer c.P. (siehe Diagramm S.31)

|    | 1       | 2       | 3       | 4       |
|----|---------|---------|---------|---------|
| x  | 241     | 227     | 262     | 219     |
| r  | 150-316 | 148-320 | 219;305 | 157;280 |
| s  | 44,0    | 52,8    | 75,7    | 108     |
| VK | 0,18    | 0,23    | 0,29    | 0,49    |
| n  | 20      | 12      | 2       | 2       |

x,r,s in  $\text{mg}\%$

Schon im E.-Grad 1 ist die immunologisch ermittelte Transferrinkonzentration signifikant gegenüber Gesunden erniedrigt ( $p < 0,005$ ). Außer in 3 zeigt sich ein leichter Abfall mit zunehmender Krankheitsaktivität, der bei dem Untersuchungsgut nicht statistisch deutlich ist.

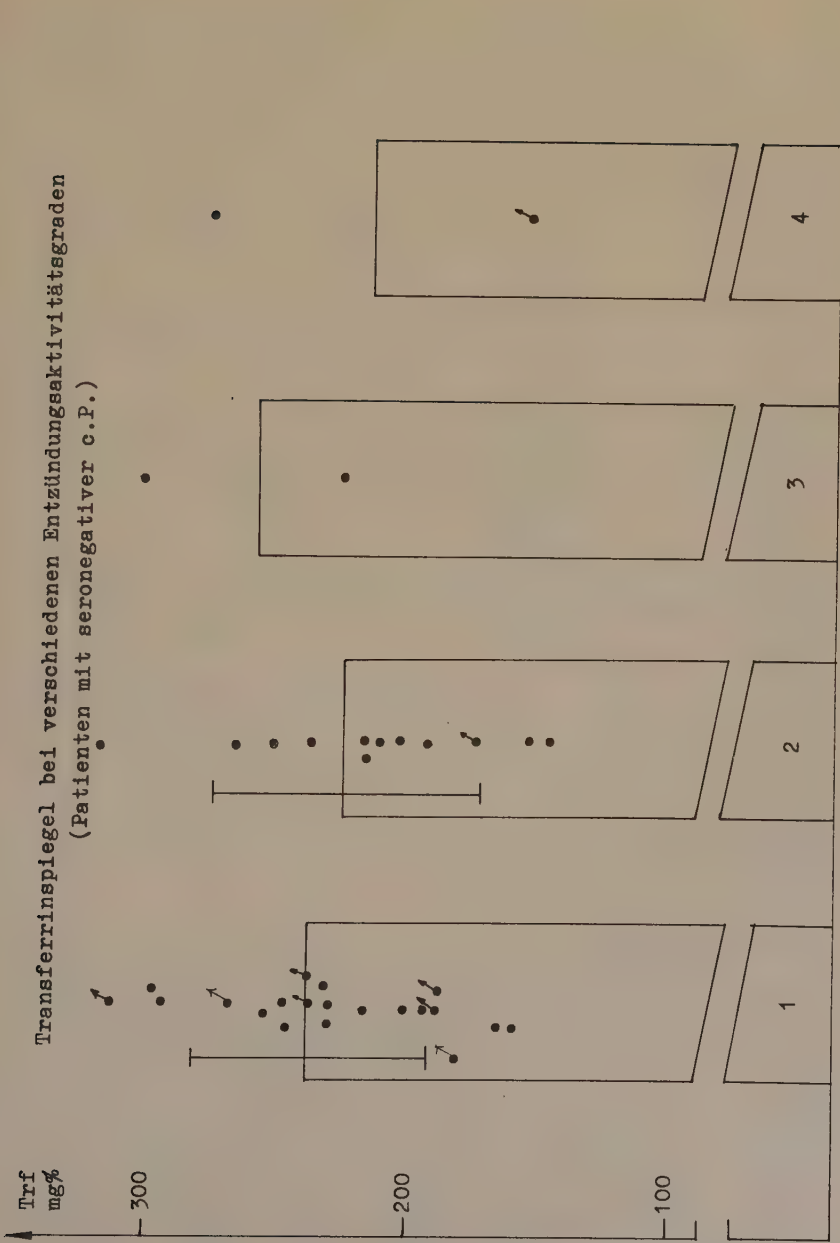
(  $0,5 > p > 0,4$  bei 1 - 2 ).

4.7.1.5. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Transferrinsättigung bei seronegativer c.P. (siehe Diagramm S.32)

|    | 1       | 2       | 3       | 4      |
|----|---------|---------|---------|--------|
| x  | 31,3 %  | 22,8 %  | 13 %    | 10 %   |
| r  | 13-48 % | 14-37 % | 12;14 % | 8;12 % |
| s  | 9,37    | 7,06    | 1,77    | 3,54   |
| VK | 0,30    | 0,31    | 0,14    | 0,35   |
| n  | 20      | 12      | 2       | 2      |

Die durch den Quotienten von Fe und TEBC berechnete Sätti-

Transferrinspiegel bei verschiedenen Entzündungsaktivitätsgraden  
(Patienten mit seronegativer c.P.)

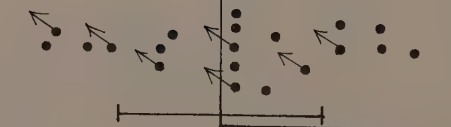


Abhängigkeit der Transferrinsättigung von Entzündungsaktivitätsgraden  
(Patienten mit seronegativer c.P.)

Bei anämischen Patienten  
ist der Hb-Gehalt in g%  
angegeben.

Trf-Sättg.

50 %  
40 %  
30 %  
20 %  
10 %



13,1  
11,0  
4

3

2

1

des Transferrins zeigt dem Eisenspiegel (siehe 4.7.1.2.) ein analoges Verhalten. Bei inaktiver c.P. (E.-Grad 1) liegt der Mittelwert von 31,3 % noch im Normbereich (34 %). Mit steigendem Aktivitätsgrad fällt dann die Transferrinsättigung markant (1 - 2 :  $p < 0,01$ ; 1 - 4 :  $p < 0,025$ ). Als naheliegende Erklärung bietet sich die starke Abnahme des Serumeisens bei nur mäßiger Verminderung der Transferri-  
rinkonzentration (siehe 4.7.1.4.) an.

#### 4.7.2. Korrelationen zwischen Entzündungsaktivität und Untersuchungswerten bei der seropositiven c.P.

Diese Analyse zeigte eine in ihrem Prinzip sehr gute Übereinstimmung mit den erhobenen Ergebnissen der seronegativen c.P. Im Textteil wird daher bei gleichen Verhaltensweisen der Resultate auf das obige Kapitel verwiesen.

##### 4.7.2.1. Überblick über das Patientengut bzgl. Altersverteilung und Krankheitsdauer in den verschiedenen Gruppen (siehe Diagramm S. 35)

|    | 1     | 2     | 3     | 4     |
|----|-------|-------|-------|-------|
| x  | 48,9  | 60,3  | 51,4  | 47,8  |
| r  | 16-66 | 51-66 | 32-61 | 36-57 |
| s  | 15,1  | 8,9   | 12,5  | 10,2  |
| VK | 0,31  | 0,15  | 0,24  | 0,21  |
| n  | 11    | 3     | 5     | 4     |

x, r, s in Jahre

Im Diagramm zeigt sich ebenfalls, daß zwischen Entzündungsaktivität und Alter mit Krankheitsdauer keine Beziehung herrscht (siehe auch 4.7.1.1.).

##### 4.7.2.2. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Eisenspiegel bei seropositiver c.P. (siehe Diagramm S.36 )

|    | 1      | 2     | 3    | 4     |
|----|--------|-------|------|-------|
| x  | 82,4   | 57    | 46,2 | 38    |
| r  | 28-147 | 45-70 | 9-75 | 13-56 |
| s  | 36     | 14    | 28   | 18    |
| VK | 0,43   | 0,24  | 0,60 | 0,47  |
| n  | 12     | 3     | 5    | 5     |

x, r, s in (µg%)

Wie in 4.7.1.2. kann auch hier ein signifikantes Abnehmen der Eisenwerte demonstriert werden ( $1 - 3 : 0,025 > p > 0,02$ ;  $1 - 4 : p < 0,001$ ). Jedoch ist schon bei klinisch inaktiver seropositiver c.P. der Serummittelwert deutlich gegenüber Gesunden erniedrigt - von 112 (µg%) auf 82,4 (µg%) ( $p < 0,02$ ). Mit diesem progredienteren Erscheinungsbild übereinstimmend weisen schon 33 % der gerade sich im E.-Grad 2 befindenden Patienten eine Anämie auf. In Gruppe 3 und 4 sind bereits jeweils 40 % der Erkrankten anämisch, obwohl die individuellen Eisenwerte nicht gerade sehr pathologisch zu sein brauchen (siehe Diagramm S.36). Von den 6 seropositiven Männern sind 5 in Gruppe 1 vertreten. Deswegen erscheinen die Mittelwerte für Eisen bei männlichen Rheumatikern mit positivem Rheumafaktor als relativ erhöht (siehe 4.6.2. und 4.7.1.2.).

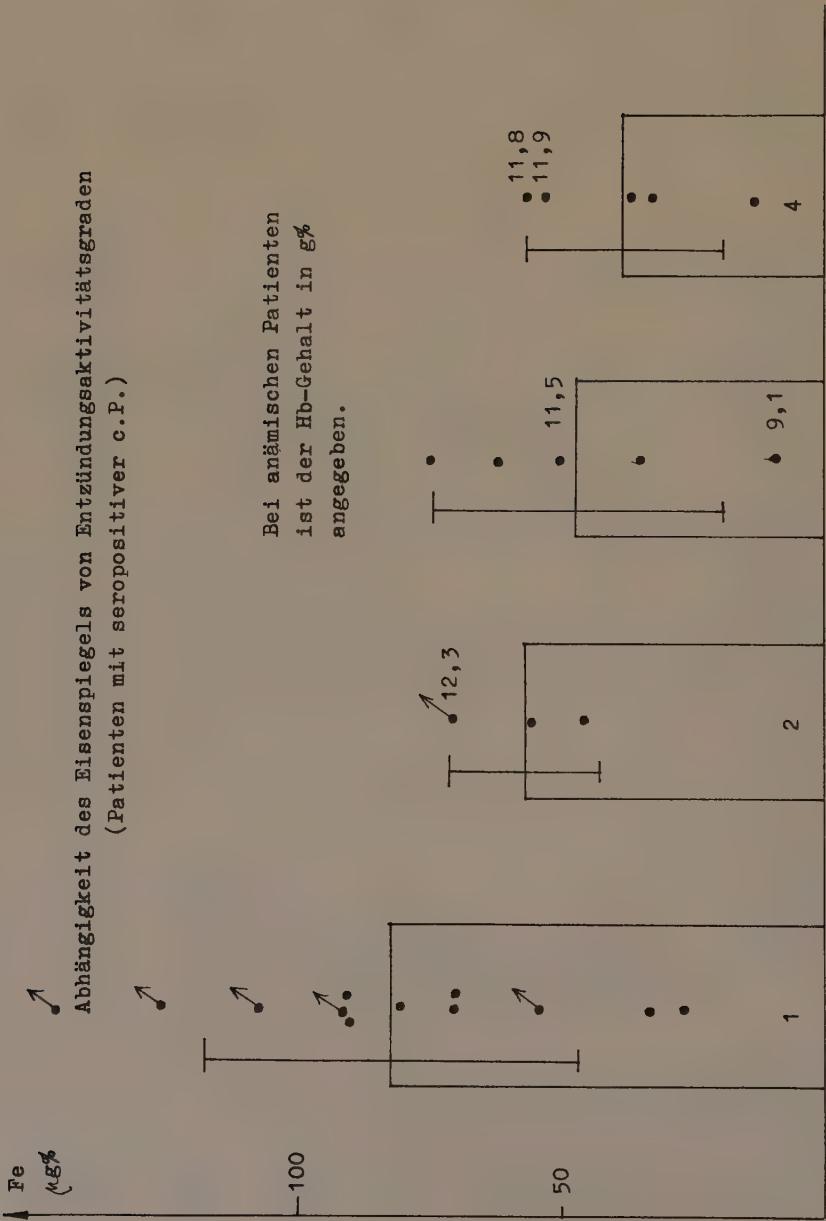
#### 4.7.2.3. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und LEBC bei seropositiver c.P.

|    | 1      | 2       | 3       | 4       |
|----|--------|---------|---------|---------|
| x  | 216    | 243     | 224     | 244     |
| r  | 74-279 | 211-267 | 167-330 | 149-294 |
| s  | 62,9   | 33,0    | 67,9    | 62,3    |
| VK | 0,29   | 0,14    | 0,30    | 0,26    |
| n  | 12     | 3       | 5       | 5       |

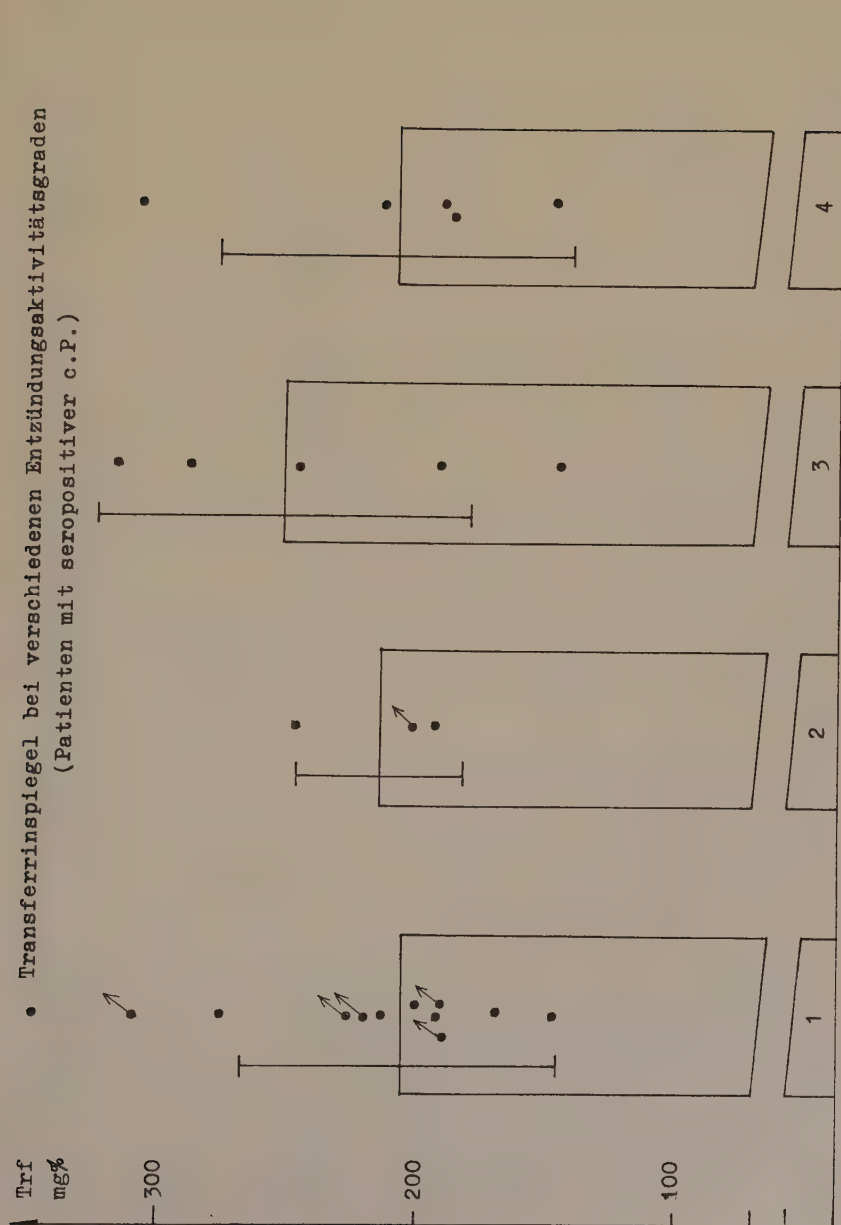
x, r, s in (µg%)

Die LEBC bleibt auch hier unbeeinflusst (siehe 4.7.1.3. und auch 4.3. und 4.6.).





• Transferrinspiegel bei verschiedenen Entzündungsaktivitätsgraden  
(Patienten mit seropositiver c.P.)



#### 4.7.2.4. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Serumtransferrinspiegel bei seropositiver c.P. (siehe Diagramm S.37 )

|    | 1       | 2       | 3       | 4       |
|----|---------|---------|---------|---------|
| x  | 206     | 215     | 253     | 210     |
| r  | 148-347 | 193-248 | 146-316 | 150-308 |
| s  | 61      | 32      | 73      | 68      |
| VK | 0,30    | 0,15    | 0,29    | 0,32    |
| n  | 12      | 3       | 5       | 5       |

x, r, s in mg%

Beim entsprechenden Vergleich mit der seronegativen c.P. fällt ein noch stärker gesenkter Transferrinspiegel im E.-Grad 1 auf. Dennoch ist dieser Unterschied noch nicht erforderlich statistisch gesichert ( $0,1 > p > 0,05$ ).

Der ebenfalls wie in 4.7.1.4. erhöhte Transferringehalt in E.-Grad 3 kann wegen einer hohen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $0,3 > p > 0,2$ ; (1 - 3 ) nicht geltend gemacht werden.

#### 4.7.2.5. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Transferrinsättigung bei seropositiver c.P. (siehe Diagramm S.39)

|    |        |         |        |        |
|----|--------|---------|--------|--------|
| x  | 30,9 % | 19 %    | 18 %   | 15 %   |
| r  | 9-67 % | 14-25 % | 3-30 % | 4-26 % |
| s  | 17,7 % | 6,5 %   | 11,6 % | 9,5 %  |
| VK | 0,57   | 0,34    | 0,64   | 0,63   |
| n  | 12     | 3       | 5      | 5      |

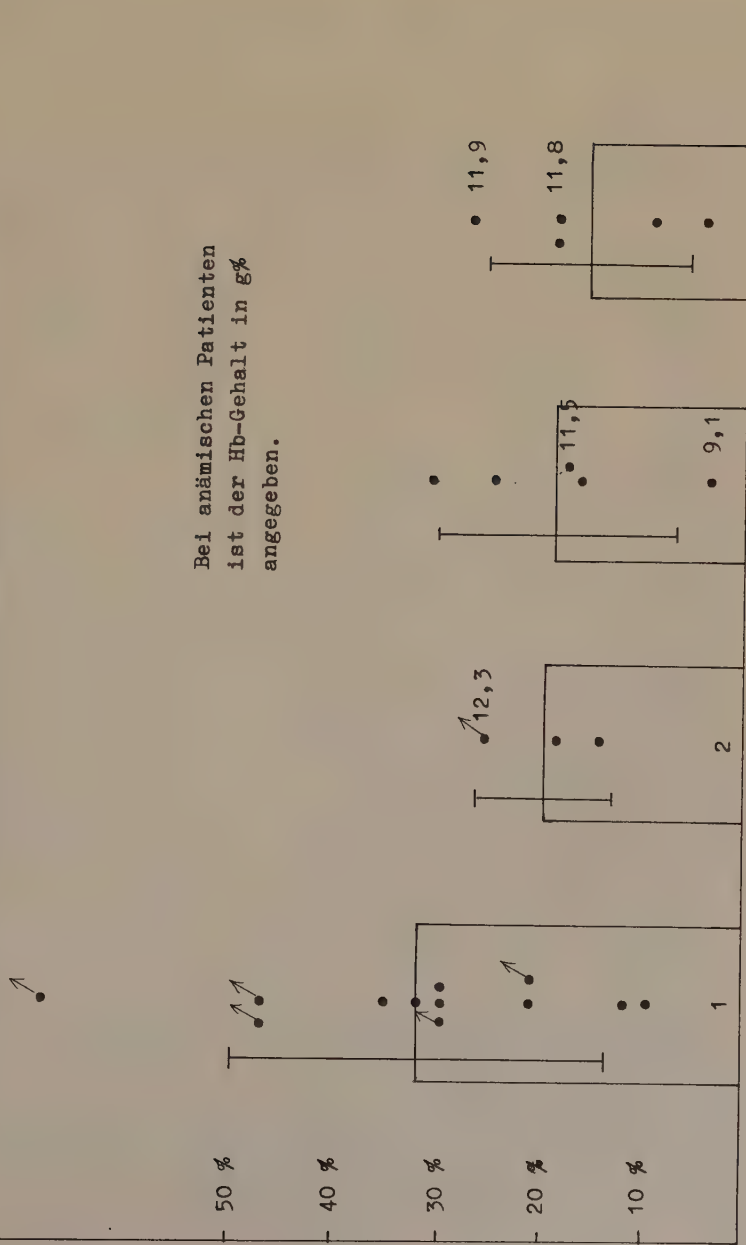
Das hier beobachtete Verhalten der Transferrinsättigung entspricht 4.7.1.5. Die geringe Erhöhung in E.-Grad 2, 3 und 4 gegenüber seronegativen Individuen kann aus einer leichten Transferrinkonzentrationsenkung (siehe 4.7.2.4.) und Eisenwerterhöhung (siehe 4.7.2.2.) gegenüber nämlichen Patientengut abgeleitet werden.

(Signifikanz 1 - 4 :  $0,05 > p > 0,025$ )

Trf-Sättg.

Abhängigkeit der Transferrinsättigung von Entzündungsaktivitätsgraden  
(Patienten mit seropositiver c.P.)

Bei anämischen Patienten  
ist der Hb-Gehalt in g%  
angegeben.



## 5. Untersuchungen im Serum bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (sog. Morbus Bechterew)

### 5.1. Überblick über die Spondylitis ankylosans (Sp.a.)

Die Spondylitis ankylosans stellt eine chronisch-entzündliche, durch eine markante eigenartige Tendenz zu pathologischen Ossifikationsprozessen charakterisierte, im allgemeinen progrediente, bindegewebige Systemerkrankung dar. An erster Stelle werden die Sakroiliakalgelenke, die intervertebralen Bandverbindungen, die Intervertebralgelenke, die Kostovertebralgelenke, die Wirbelkörper und bis zu 30 % die rumpfnahen großen Extremitätengelenke (besonders Hüftgelenke) befallen. Außerhalb des Bewegungs- und Stützapparates manifestiert sich die Krankheit auch im Auge in Form einer akuten Iritis (in 10 bis 50 % der Fälle) und am kardiovaskulären System (Aortitis mit Klappeninsuffizienz, Myocardschädigung mit persistierenden atrioventrikulären Überleitungsstörungen). Das Endstadium ist klinisch durch vollständige Versteifung der Wirbelsäule und des Brustkorbes, röntgenologisch durch das Bild des "Bambusstabes" gekennzeichnet. Ätiologie und Pathogenese der Sp.a. sind ungeklärt, die Morbidität ist auf 0,05 - 0,3 % der Gesamtbevölkerung einzuschätzen, wobei rassische Unterschiede unverkennbar sind. Die Sp.a. betrifft in 90 % der Fälle Männer, vorzugsweise zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr. Laboratoriumsdiagnostisch fallen eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine Dysproteinämie der Serumproteine und in höchstens 10 % der Fälle ein positiver Rheumafaktor auf. Wie die chronische Polyarthrititis so ist auch die Sp.a. in ihrem individuellen Erscheinungsbild und Verlaufsform außerordentlich variabel, da temporär oder sogar permanent ein Krankheitsstillstand in jeder Entwicklungsphase möglich ist (20).

Aus der Rheumaambulanz der Medizinischen Poliklinik München wurden für vorliegende Untersuchungen 51 Patienten mit klinisch gesicherter Sp.a. ausgewählt.

## 5.2. Statistische Methodik

Siehe Abschnitt 4.2.

5.3. Mittelwerte von Fe, LEBC, Transferrin (Trf), TEBC und der Trf-Sättigung bei 50 Patienten mit Sp.a., Gesamtpopulation und Aufschlüsselung in männliche und weibliche Erkrankte

|            | n  | x    | r       | s    | VK   |
|------------|----|------|---------|------|------|
| Fe ♂ + ♀   | 50 | 77,4 | 20-215  | 43,3 | 0,56 |
| Fe ♂       | 42 | 74,6 | 23-215  | 42,6 | 0,57 |
| Fe ♀       | 8  | 92,4 | 20-185  | 36,6 | 0,40 |
| LEBC       | 50 | 221  | 100-322 | 49,3 | 0,22 |
| LEBC       | 42 | 217  | 136-294 | 35,1 | 0,16 |
| LEBC       | 8  | 245  | 100-322 | 49,3 | 0,20 |
| TEBC       | 50 | 299  | 204-416 | 47,1 | 0,16 |
| TEBC       | 42 | 292  | 204-390 | 41,3 | 0,14 |
| TEBC       | 8  | 337  | 275-416 | 31,3 | 0,09 |
| Trf        | 50 | 220  | 157-338 | 40,2 | 0,18 |
| Trf        | 42 | 210  | 157-315 | 35,1 | 0,17 |
| Trf        | 8  | 269  | 226-338 | 24,9 | 0,09 |
| Trf-sättg. | 50 | 26 % | 6-64 %  | 13 % | 0,50 |
| Trf-sättg. | 42 | 26 % | 8-56 %  | 11 % | 0,41 |
| Trf-sättg. | 8  | 27 % | 6-64 %  | 13 % | 0,48 |

x, r, s (Fe, LEBC, TEBC) in  $\mu\text{g}\%$

x, r, s (Trf) in  $\text{mg}\%$

Mit Ausnahme der LEBC sind auch hier sämtliche Mittelwerte der männlichen und der Gesamtpopulation sehr signifikant von den entsprechenden Normwerten vermindert ( $p < 0,001$ ). Die LEBC liegt sehr gut im Normalbereich ( $0,95 > p > 0,9$ ). Die weiblichen Erkrankten zeigen höhere Werte, ein Faktum, das seine Erklärung bei 5.6.2. findet.

- 5.4. Fe, LEBC, TEBC, Trf und Trf-Sättigung in den verschiedenen Lebensaltern bei männlichen Erkrankten  
(Eine Altersverteilung bei weiblichen Individuen konnte wegen der kleinen Population  $n = 8$  nicht untersucht werden)

Alter : 20 - 30 J. ( $n = 6$ )

|    | Fe     | LEBC    | Trf     | TEBC    | Trf-sättg. |
|----|--------|---------|---------|---------|------------|
| x  | 126    | 212     | 233     | 338     | 37 %       |
| r  | 60-215 | 165-273 | 187-315 | 286-384 | 21-56 %    |
| s  | 61,2   | 42,6    | 50,5    | 38,7    | 14 %       |
| VK | 0,49   | 0,20    | 0,22    | 0,11    | 0,37       |

Alter : 30 - 40 J. ( $n = 29$ )

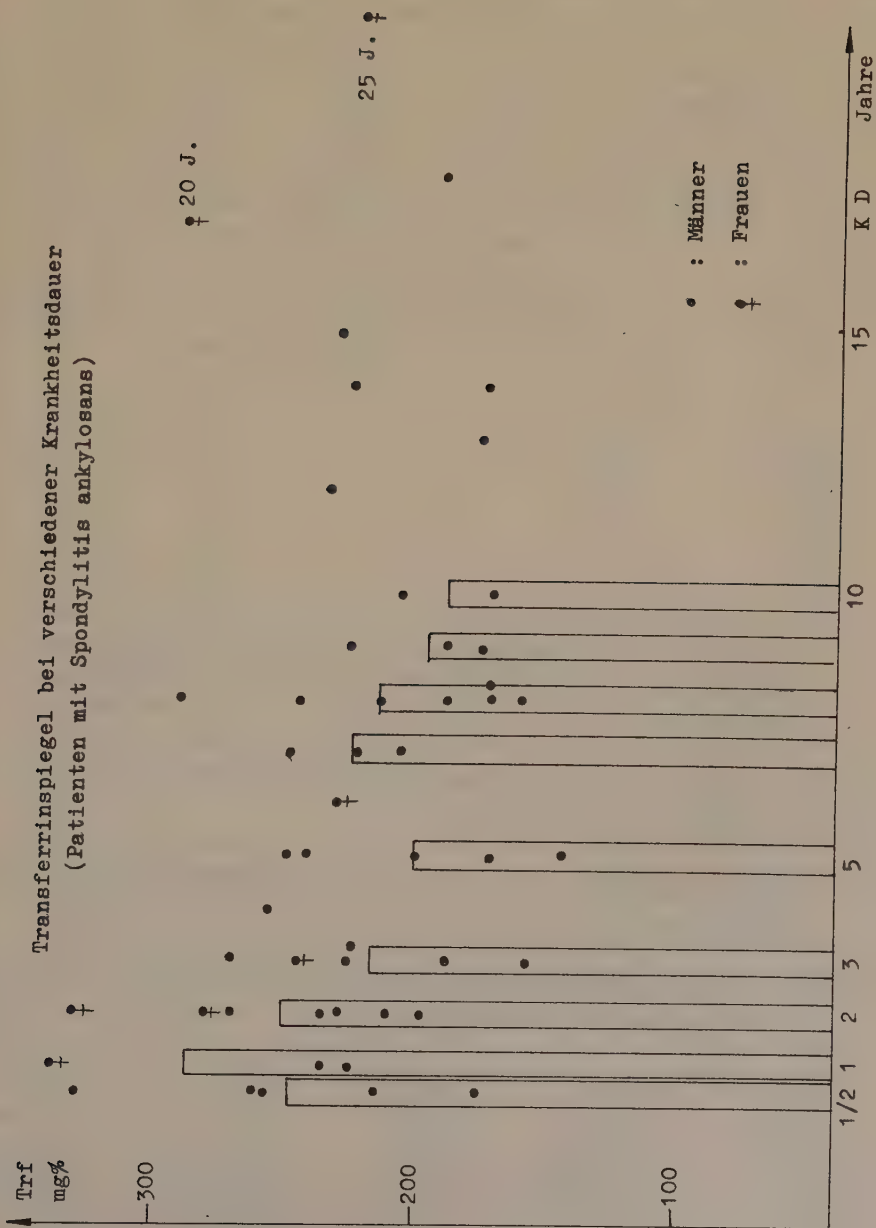
|    | Fe     | LEBC    | Trf     | TEBC    | Trf-sättg. |
|----|--------|---------|---------|---------|------------|
| x  | 63     | 221     | 204     | 284     | 22 %       |
| r  | 23-175 | 154-294 | 157-270 | 204-390 | 8-39 %     |
| s  | 37,5   | 34,5    | 27,8    | 45,8    | 8 %        |
| VK | 0,59   | 0,16    | 0,14    | 0,160   | 0,34       |

Alter : ab 40 J. ( $n = 7$ )

|    | Fe     | LEBC    | Trf     | TEBC    | Trf-sättg. |
|----|--------|---------|---------|---------|------------|
| x  | 79     | 206     | 219     | 285     | 28 %       |
| r  | 27-104 | 136-270 | 171-285 | 238-352 | 9-43 %     |
| s  | 28,4   | 49,5    | 42,2    | 42,2    | 13 %       |
| VK | 0,36   | 0,24    | 0,19    | 0,15    | 0,45       |

x,r,s (Fe,LEBC,TEBC) in  $\mu\text{g}\%$   
x,r,s (Trf) in  $\text{mg}\%$

Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr weisen an Sp.a. erkrankte Männer mit Ausnahme der wieder auf Normniveau sich befindenden LEBC die tiefsten Untersuchungswerte auf. Der Transferrinspiegel ist auf 204  $\text{mg}\%$  abgesunken (Normwert 278  $\text{mg}\%$ ), der Serumeisenspiegel zeigt nur noch 63  $\mu\text{g}\%$  an. Ein paralleles Verhalten mit der chronischen Polyarthrititis (siehe 4.4.) ist unverkennbar.



5.5. Korrelation zwischen Krankheitsdauer (KD) und Transferinspiegel bei der Sp.a. (siehe Diagramm S.43)

| KD (J.) | 0,5     | 1       | 2       | 3       | 5       |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| x       | 247     | 266     | 250     | 218     | 201     |
| r       | 175-330 | 225-339 | 197-330 | 157-270 | 143-249 |
| s       | 67      | 67      | 52      | 45      | 46      |
| VK      | 0,27    | 0,25    | 0,21    | 0,21    | 0,23    |
| n       | 5       | 7       | 6       | 5       | 3       |

| KD | 7       | 8       | 9       | 10      |
|----|---------|---------|---------|---------|
| x  | 225     | 211     | 196     | 188     |
| r  | 206-248 | 171-290 | 175-226 | 170;206 |
| s  | 25      | 44      | 30      | 32      |
| VK | 0,11    | 0,21    | 0,15    | 0,17    |
| n  | 3       | 7       | 3       | 2       |

x,r,s in mg%

Aus den errechneten Mittelwerten ergibt sich ein deutlicher Konzentrationsabfall des Serumproteins mit zunehmender Krankheitsdauer, der jedoch noch nicht erforderlichlich signifikant ist ( $p > 0,05$ ).

5.6. Korrelation der Untersuchungswerte mit Stadien der Entzündungsaktivität bei der Sp.a.

Einteilungsschema und Definition der Entzündungsaktivitätsgrade siehe 4.7.

5.6.1. Altersverteilung mit Krankheitsdauer in den verschiedenen Entzündungsaktivitätsgruppen bei Sp.a. (siehe Diagramm S.46)

|    | 1     | 2     | 3     | 4     |
|----|-------|-------|-------|-------|
| x  | 34,9  | 33,6  | 44,5  | 32,2  |
| r  | 21-48 | 24-45 | 32;57 | 30-34 |
| s  | 6,7   | 6,6   | 22,1  | 1,7   |
| VK | 0,19  | 0,20  | 0,49  | 0,05  |
| n  | 29    | 11    | 2     | 5     |

x, r, s, in Jahre

Aus den Ergebnissen und aus der graphischen Gestalt des Diagramms läßt sich keine Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Altersstufen oder auch der Krankheitsdauer herleiten (die Sp.a. verläuft wie die c.P. - siehe 4.7.1.1. und 4.7.2.1. - in Schüben und Remissionen, die innerhalb der Gesamterkrankungszeit keine Prädelektion für eine Altersstufe erkennen lassen).

#### 5.6.2. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Eisenspiegel bei Sp.a. (siehe Diagramm S. 47)

|    | 1      | 2     | 3     | 4     |
|----|--------|-------|-------|-------|
| x  | 93,8   | 50    | 45    | 30    |
| r  | 21-185 | 15-96 | 37-53 | 19-41 |
| s  | 40,1   | 24    | 14,1  | 8,1   |
| VK | 0,43   | 0,48  | 0,31  | 0,27  |
| n  | 30     | 12    | 2     | 7     |

x, r, s in  $\mu\text{g}\%$ 

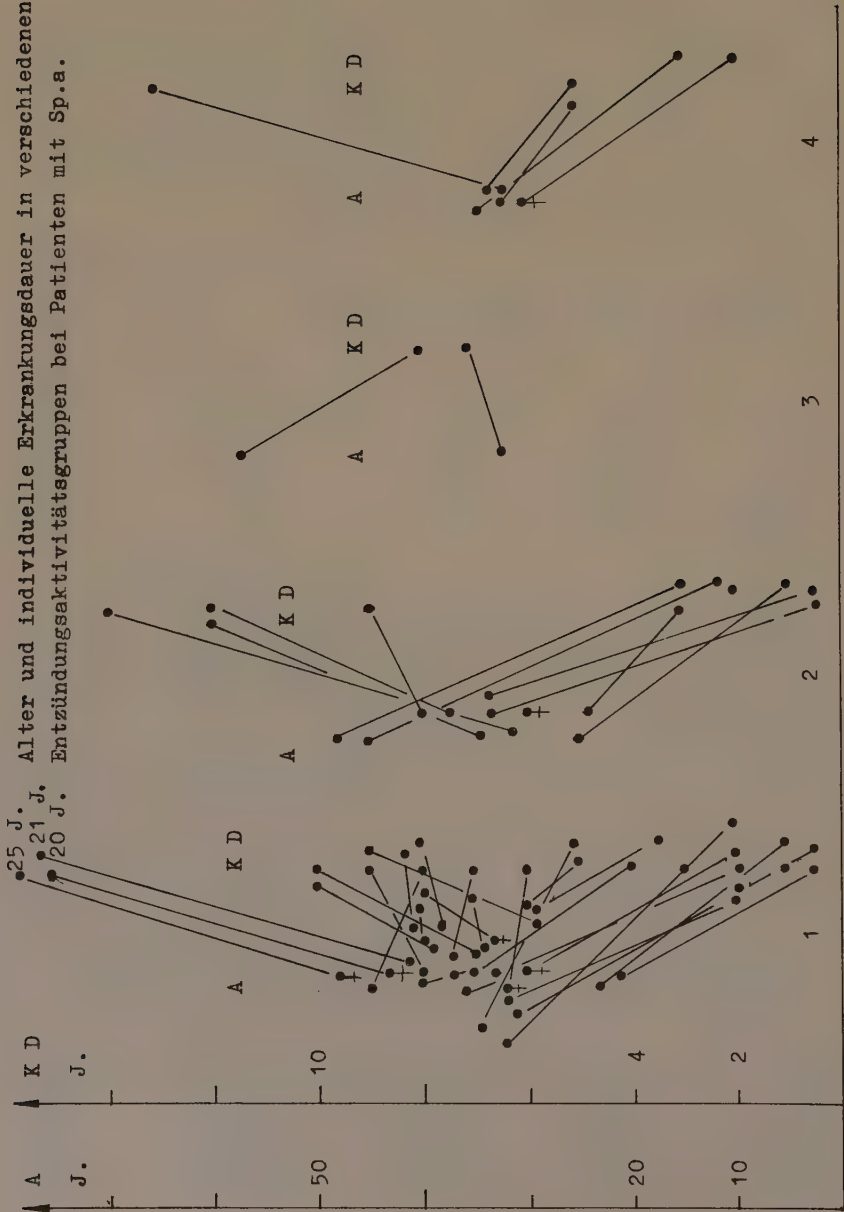
In Gruppe 1 ist das Serumeisen signifikant ( $p < 0,05$ ) gegenüber Gesunden verringert, obwohl in diesem Stadium der Krankheitsprozeß inaktiv ist.

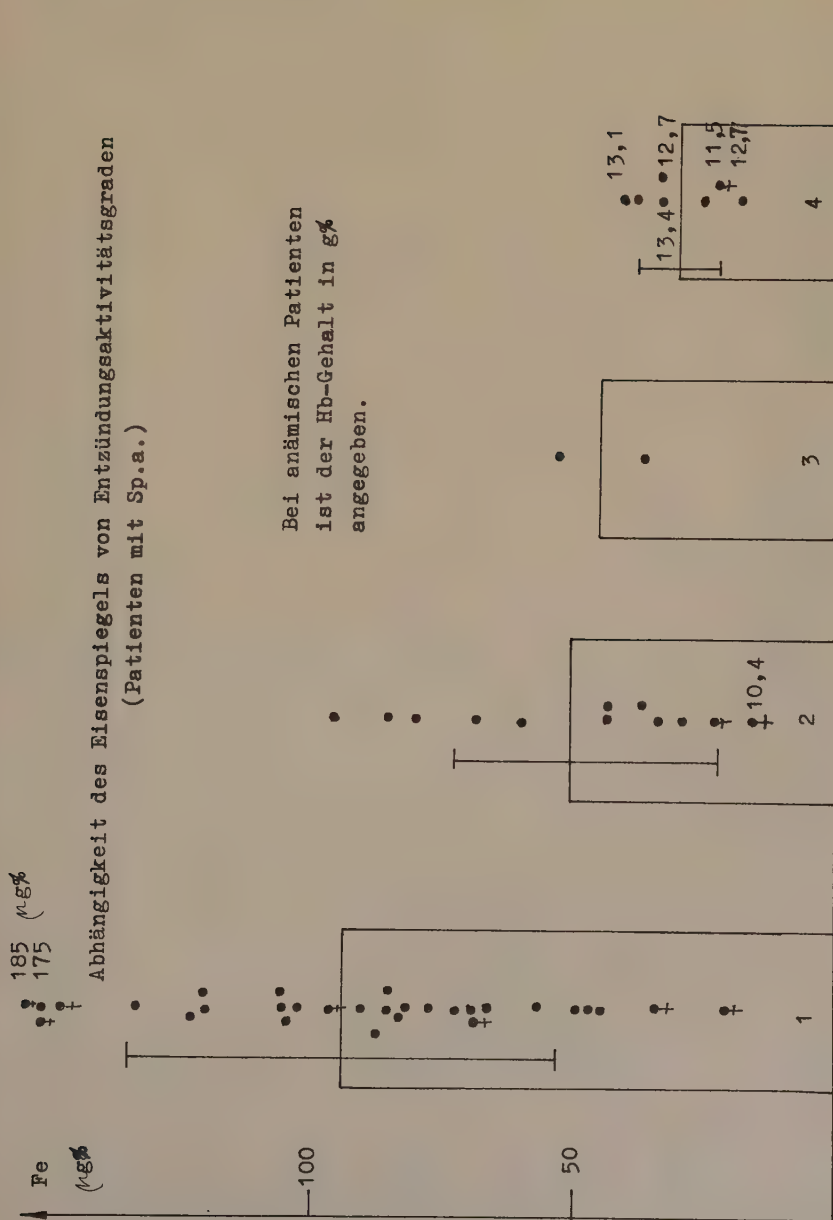
Mit zunehmender Entzündungsaktivität fällt das Eisen markant : 1 - 2 :  $p < 0,001$  ; 1 - 4 :  $p < 0,001$  ; 2 - 4 :  $0,02 > p > 0,01$   
 Eine Anämie tritt bei 83 % aller im E.-Grad 4 befindlichen Erkrankten auf. Im Grad 1 und 3 sind 0 %, in Grad 2 nur 8 % anämisch. Von den 9 Frauen sind 7 in Gruppe 1 anzutreffen (ein hochaktiver Entzündungsaktivitätsgrad bei der Sp.a. ist für weiblich Erkrankte eine Seltenheit), daher ist der Eisenwert in 5.3. für Frauen relativ hoch.

#### 5.6.3. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und LEBG bei Sp.a.

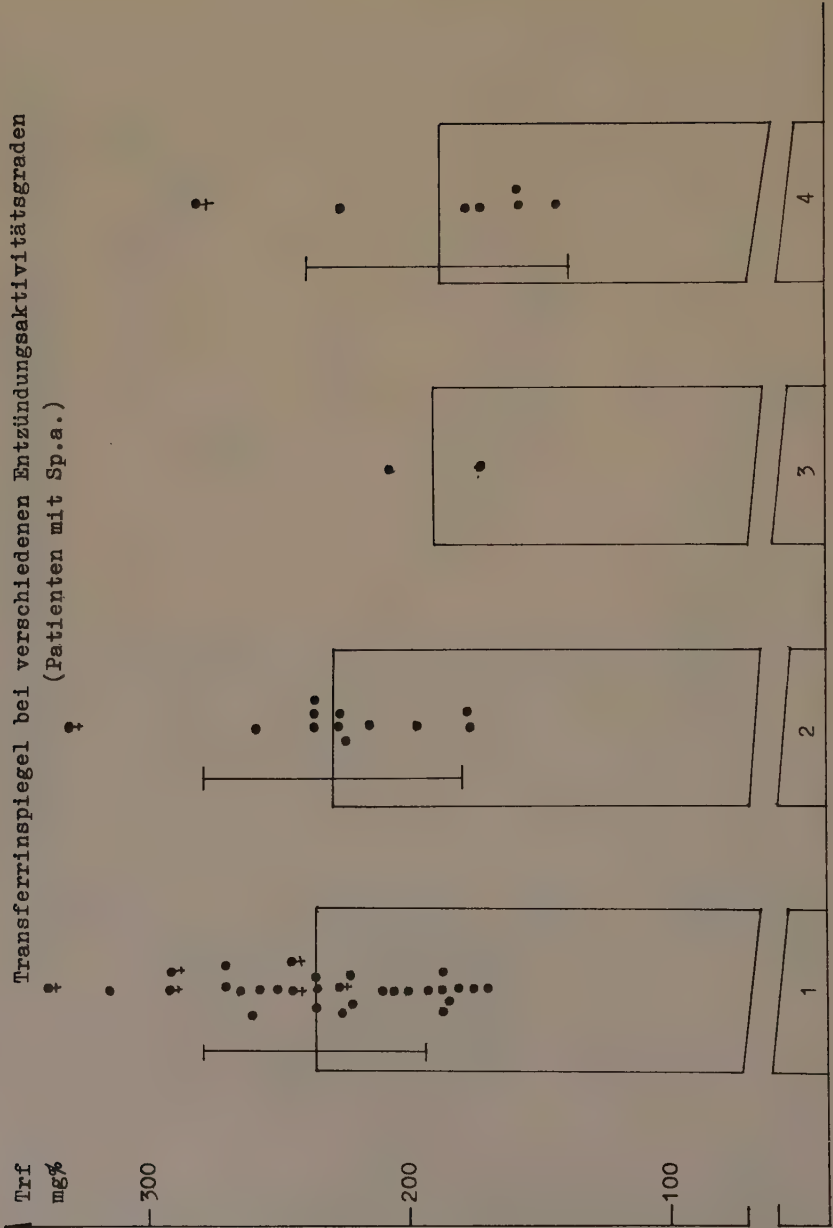
|   | 1       | 2       | 3        | 4       |
|---|---------|---------|----------|---------|
| x | 217     | 220     | 224      | 221     |
| r | 100-306 | 190-285 | 232; 216 | 157-322 |
| s | 50,4    | 58,3    | 14,2     | 61,0    |

Alter und individuelle Erkrankungsdauer in verschiedenen  
Entzündungsaktivitätsgruppen bei Patienten mit Sp.a.





Transferrinspiegel bei verschiedenen Entzündungsaktivitätsgraden  
(Patienten mit Sp.a.)



Trf-Sättg.

Abhängigkeit der Transferrinsättigung von Entzündungsaktivitätsgraden  
(Patienten mit Sp.a.)

70 %

60 %

50 %

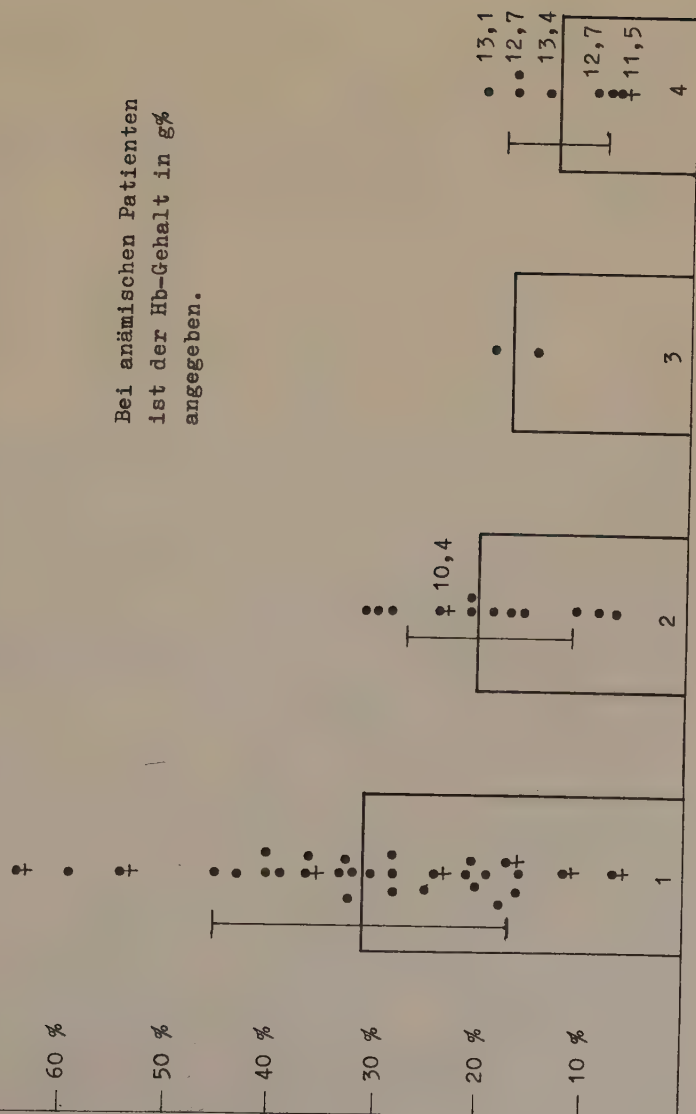
40 %

30 %

20 %

10 %

Bei anämischen Patienten  
ist der Hb-Gehalt in g%  
angegeben.



|    | 1    | 2    | 3    | 4    |
|----|------|------|------|------|
| VK | 0,23 | 0,27 | 0,06 | 0,28 |
| n  | 30   | 12   | 2    | 7    |

x, r, s in  $\mu\text{g}\%$

Die LEBC wird stets auf dem Normniveau gehalten (Signifikanz  $1 - 4 : 0,9 > p > 0,8$ ).

#### 5.6.4. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Transferrinspiegel bei Sp.a. (siehe Diagramm S.48)

|    | 1       | 2       | 3       | 4       |
|----|---------|---------|---------|---------|
| x  | 233     | 228     | 189     | 187     |
| r  | 170-338 | 176-330 | 171;206 | 143-280 |
| s  | 41,1    | 47,3    | 30,8    | 50,6    |
| VK | 0,18    | 0,21    | 0,16    | 0,27    |
| n  | 30      | 12      | 2       | 7       |

x, r, s in  $\text{mg}\%$

Obwohl im Aktivitätsstadium 1 der Krankheitsprozeß als inaktiv definiert ist, so erweist sich das Transferrin schon hier signifikant vom Normalwert 278  $\text{mg}\%$  auf 233  $\text{mg}\%$  verringert ( $p < 0,001$ ). Der deutliche Abfall des Proteins mit zunehmender Entzündungsaktivität ist ebenfalls statistisch gesichert ( $1 - 4 : 0,05 > p > 0,025$ ).

#### 5.6.5. Beziehung zwischen Entzündungsaktivität und Transferrinsättigung bei Sp.a. (siehe Diagramm S.49)

|    | 1      | 2      | 3       | 4      |
|----|--------|--------|---------|--------|
| x  | 30,7 % | 20,0 % | 14,5 %  | 13 %   |
| r  | 7-64 % | 7-31 % | 15;19 % | 7-20 % |
| s  | 14 %   | 7,4 %  | 3,5 %   | 4,8 %  |
| VK | 0,46   | 0,37   | 0,24    | 0,37   |
| n  | 30     | 12     | 2       | 7      |

Von einem noch im Normbereich liegenden Ausgangswert von 30,7 % erfolgt die Sättigungsabnahme des Transferrins auf 13 % in Stadium 4 (Irrtumswahrscheinlichkeit: 1-2 :  $p < 0,005$ ; 1-4 :  $p < 0,001$ ).

## 6. Diskussion

Als ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit kann die gezeigte Erniedrigung des Serumeisenspiegels, des Transferrins (damit auch der TEBC) und der Transferrinsättigung bei konstanter Aufrechterhaltung des Norm-LEBC-Wertes bei der chronischen Polyarthrititis (c.P.) und der Spondylitis ankylosans (Sp.a.) betrachtet werden. Dabei konnte eine signifikante Verringerung der obigen Untersuchungsgrößen schon in den Durchschnittswerten der entsprechenden Gesamtpopulation beobachtet werden. Mit Ausnahme des Serumtransferrins, dessen Konzentration mit zunehmender Entzündungsaktivität bei beiden Krankheiten nur leicht und nicht immer erforderlichlich signifikant abnahm, zeigten alle anderen untersuchten Werte einen mit zunehmendem Entzündungsaktivitätsgrad sehr signifikanten Abfall. Die LEBC blieb auch hier immer auf Normniveau konstant.

Für die chronische Polyarthrititis (c.P.) fand RENTSCH (23) bei 25 Erkrankten einen mittleren Transferrinspiegel von 205 mg% mit Standardabweichung  $s = 27$  mg%. Wir fanden bei unseren 68 Patienten umfassenden Krankengut mit c.P. einen signifikant höheren Wert: 222 mg% ( $s = 46,2$ ). Ähnlich niedrige Werte wie RENTSCH beschreibt, beobachteten wir erst nach Aufschlüsselung des Krankengutes in Altersklassen. So zeigten beispiels-

weise Frauen jenseits des 40. Lebensjahres (siehe 4.4.1.) und Männer im Alter zwischen 50 und 60 Jahren (siehe 4.4.2.) ähnliche oder noch geringere Transferrinkonzentrationen. Auch der Mittelwert für das inaktive Stadium bei der seropositiven Polyarthrit (siehe 4.7.2.4.) liegt im Niveau des zitierten Autors. Alle diese Werte wiesen aber im Gegensatz zu RENTSCH wesentlich höhere Standardabweichungen auf. Nach unseren Untersuchungsanalysen kann demnach dieser hier diskutierte Mittelwert von 205 mg% ( $s = 27 \text{ mg\%}$ ) nicht repräsentativ für die c.P. gelten. Für die TEBC (entspricht dem Transferringehalt) gibt derselbe Autor für das gleiche Patientenkollektiv ( $n = 25$ ) jedoch einen Mittelwert von 280  $\mu\text{g\%}$  ( $s = 42 \text{ } \mu\text{g\%}$ ) an, der sehr gut mit dem von uns erhobenen Wert ( $\bar{x} = 280 \text{ } \mu\text{g\%}$ ;  $s = 62,7 \text{ } \mu\text{g\%}$ ;  $n = 68$ ) übereinstimmt (siehe 4.3.). Der Transferringehalt muß also in der Arbeit von RENTSCH bei der c.P. zu tief bestimmt worden sein, zumal der aus TEBC und Transferringehalt errechenbare Transferrinbindungskoeffizient (siehe 4.3.) einen zu hohen Wert annimmt.

In unseren Analysen zeigen seronegative und seropositive c.P. ein gleiches Verhalten. Die klinisch progredientere seropositive c.P. zeigt auch in den Ergebnissen noch stärkere pathologische Verschiebungen. Schon im inaktiven Entzündungsaktivitätsgrad sind im Gegensatz zur seronegativen c.P. der Eisenspiegel und die Transferrinsättigung signifikant gegenüber Gesunden verringert. Der Transferringehalt ist bei beiden Verlaufsformen signifikant - ebenfalls im E.-Grad 1 - gesenkt. (siehe 4.7.1. und 4.7.2.). Die seropositive c.P. zeigt auch eine höhere Anämierate (siehe 4.7.1.2. und 4.7.2.2.).

SCHUSTER (28) untersuchte 32 seronegative und 30 seropositive c.P.-Kranke. Für erstere fand er für das Serumeisen einen Mittelwert von 117  $\mu\text{g\%}$ , für letztere 133  $\mu\text{g\%}$  bei einer mittleren Blutsenkungsgeschwindigkeit von 31/57 mm in beiden Gruppen. Diese Erhebungen konnten von uns nicht bestätigt werden, da unsere Mittelwerte schon in der Gesamtpopulation (siehe 4.6.1. und 4.6.2.) wesentlich unter dem Normniveau liegen, und die Durchschnittswerte für den E.-Grad 2 (Einstundenwert der BSG 20 - 40 mm) 54 und 57  $\mu\text{g\%}$  Fe betragen (siehe 4.7.1.2. und 4.7.2.2.).

Es erscheint angebracht zu betonen, daß für unsere Arbeit nur Ergebnisse von Patienten Verwendung zur Auswertung fanden, die keinerlei Fe-Medikation (bis 3 Mon. vor Blutentnahme) erhielten.

KÖLLE und STOEGER (17) untersuchten Serumeisen, Eisenbindungskapazität und Transferrinsättigung bei 45 Kindern mit c.P. Für die verschiedenen Aktivitätsgrade fanden sie stark erniedrigte Eisenspiegel (etwa 50  $\mu\text{g}\%$ ), die aber nur sehr geringe Änderungen mit fortschreitender Entzündungsaktivität demonstrierten, wobei die Autoren diese gegenüber anderen Untersuchungen unterschiedliche Verhaltungsweise betonten.

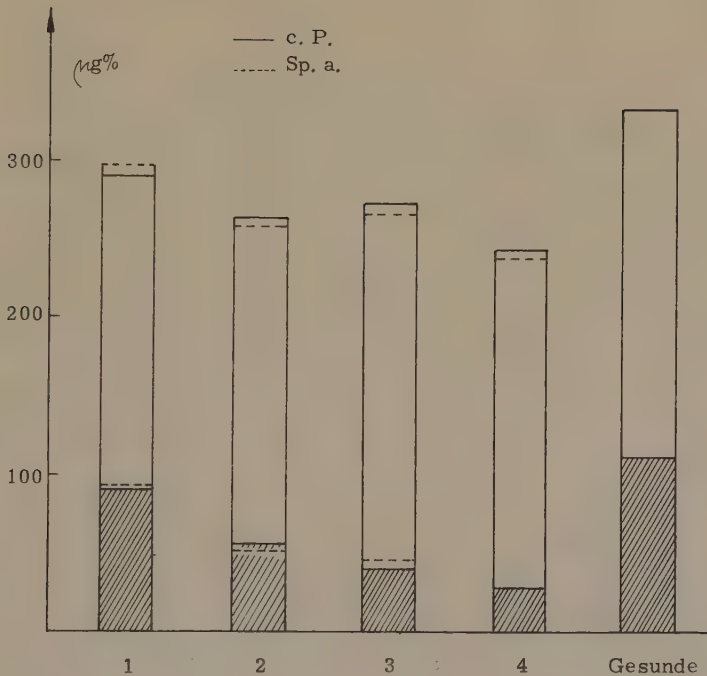
Ebenso ergab bei den Autoren die errechnete Transferrinsättigung (etwa 15 %) keine divergierende Ergebnisse mit zunehmender Aktivität. Bei latentem Krankheitsstadium war die LEBG und die TEBG gegenüber der Norm leicht erhöht. Im hochaktiven Stadium war die LEBG normal und die TEBG der Hyposiderinämie entsprechend leicht vermindert. Nur diese Ergebnisse des hochaktiven Stadiums können mit unseren an erwachsenen Personen (siehe 4.7.1.1. und 4.7.2.1.) ermittelten Befunden entsprechend verglichen werden. So demonstrieren die Werte von KÖLLE und STOEGER bei latentem Aktivitätsstadium bei Kindern mit c.P. eine Eisenmangelsituation (siehe S. 8), die bei unseren erwachsenen Rheumatikern nirgends aufgezeigt werden konnte.

Bei unserer Arbeit zeigt sich stattdessen für die untersuchten 68 c.P.- und 51 Sp.a.-Kranke genau der Infektmechanismus für das Serumeisen und für das Transferrin auf, der von der Schule HEILMEYERS intensiv erforscht wurde (10). Bei einem Infekt wandert das an Transferrin gebundene Fe beschleunigt aus der Blutbahn ab [CARTWRIGHT und WINTROBE (4)], und wird in den Zellen des RES vorzugsweise als Hämosiderin gespeichert, wobei HEILMEYER diesem Speichereisen eine Schutzfunktion zuschrieb. Stets ist auch im Infektgeschehen die LEBG auf Normniveau. Die bei der vorliegenden Arbeit beobachtete Verminderung des Fe (entspricht einer Fe-Abwanderung aus der Blutbahn), des Transferrins, der Transferrinsättigung - bei Aufrechterhaltung der LEBG - steht mit den Überlegungen

HEILMEYERs in überzeugendem Einklang. Somit lassen sich Eisen- und Transferrinverschiebungen bei c.P. und Sp.a. mit dem Verschiebungsmechanismus des chronischen Infektes beschreiben, eine Übereinstimmung, die mit der chronisch-entzündlichen Charakteristik beider Krankheitsbilder in Einklang steht. Die graphische Darstellung auf S. 55 zeigt das fast identische Verhalten beider Krankheitsformen bezüglich Eisen und Transferrinverschiebungen bei verschiedenen Entzündungsaktivitätsgraden auf.

Die bei der c.P. und auch bei der Sp.a. auftretende Anämie stellt sich als ein komplexes Phänomen dar, und gibt noch viele Probleme hinsichtlich der Ätiologie und der Therapie auf. Für die Entstehung dieser hypo- bis normochromen Anämieform werden Verdünnungseffekte durch Plasmavolumenzunahme, eine leichte Hämolyse mit Verkürzung der Überlebenszeit der Erythrozyten (17), Störungen im Eisenstoffwechsel und eine "Knochenmarksinsuffizienz" verantwortlich gemacht. Die Hämolyse wird von keinem Autor als alleinige Ursache der Anämie angesehen, da ein gesundes Knochenmark diese stets leichte Hämolyse zu kompensieren vermag.

Die Störung im Eisenstoffwechsel, die zur Entstehung der Anämie führt, ist kompliziert und scheint zunächst widersprüchlich. Denn ein pathologisch erniedrigter Eisenspiegel muß bei diesen rheumatischen Erkrankungen nicht unbedingt - von extrem tiefen Werten abgesehen - mit einer Anämie korreliert sein. Aus den graphischen Darstellungen der S. 29, 36, 47 ist zu ersehen, daß bei inaktiver (E.-Grad 1) bis mäßig aktiver (E.-Grad 2) c.P. und Sp.a. auch bei einem geringen Eisengehalt im Serum fast nie eine Anämie auftritt. KÖLLE und STOEGER bestreiten sogar, daß der Serumeisenspiegel einen bedeutenden Einfluß auf die Anämie bei der c.P. ausübt. Für unser Patientengut muß jedoch betont werden, daß sämtliche anämische Patienten einen sehr niedrigen Eisengehalt im Serum aufwiesen (siehe graphische Darstellung S. 29, 36, 47). Weiter muß aus den Ergebnissen der Arbeit gefordert werden, daß für das Zustandekommen der Anämie bei c.P. und Sp.a. die Transferrinsättigung eine große - wenn sicher auch nicht alleinige - Rolle spielt. Besonders gut würde sich damit das



Gleiches Verhalten von c.P. und Sp.a. bezüglich Eisen- und Transferrinverschiebungen bei verschiedenen Entzündungsaktivitätsgraden. Die LEBC erweist sich als konstanter Parameter.

LEBC  
 Fe
 }
 TEBC (entspricht Transfer-  
ringehalt)

Phänomen der hypochromen Anämie darstellen lassen. JANDL und KATZ (16) beschrieben, daß dann die Eisenaufnahme in die Erythroblasten optimal abläuft, wenn das Protein mit dem Metall-ion eine physiologische Sättigung (34 %) eingeht. Ist die Transferrinsättigung erheblich geringer, so wird die Fe-Aufnahme in die Erythroblasten erschwert. Bei einer erhöhten

Sättigung (ab 60 %) wird das Eisen vermehrt in knochenmarksfremde Räume (RES) aufgenommen und gespeichert, und ist somit für die Bildung des Häms verloren. Bei all unseren anämischen Patienten (siehe graph. Darstellung S. 32, 39, 49) erwies sich die Transferrinsättigung als stark vermindert. Sicher ist dieser Mechanismus für das Bild der Anämie nicht einzig allein verantwortlich, denn Individuen in inaktiveren Entzündungsstadien wiesen manchmal ähnlich geringe Sättigungen des Proteins mit Eisen auf. Dennoch sind diese Patienten nicht anämisch. Auch unsere Beobachtung, daß die seropositive c.P. bei etwas höherer Transferrinsättigung eine deutlich ausgeprägtere Anämie als die seronegative Verlaufsform zeigt, würde dieser alleinigen Erklärung widersprechen.

Für eine eventuelle Eisentherapie bei anämischen Verlaufsformen der c.P. und Sp.a. müssen folgende Grundsätze Beachtung finden: Eine Eisentherapie ist nur sinnvoll für die Fälle mit einem wirklichen Eisenmangel, der sich durch eine erhöhte TEBC (gegenüber der Norm) und fehlende Ferrumreaktion im Sternalmark beweisen läßt [SCHÄFER (25)]. In den meisten Krankheitsfällen herrscht jedoch kein Eisenmangel (z.B. durch okkulte Blutung verursacht), sondern eine ausgeprägte Eisenverwertungsstörung vor. Selbst ein markant erniedrigter Serumeisenspiegel darf über diesen Sachverhalt nicht hinwegtäuschen. Eine Besserung der Anämie wird meist durch eine erfolgreiche antiphlogistische Therapie erzielt. Bei unserem Patientengut wies im inaktiven Entzündungsaktivitätsstadium (E.-Grad 1) kein einziger Kranker - trotz individuell niedriger Fe-, Transferrin- und Transferrinsättigungswerte - eine Anämie auf!

Zu beachten ist, daß bei einer Eisentherapie das oft individuell markant gesenkte Transferrin (auch schon im E.-Grad 1) sehr schnell mit Eisen über das physiologische Maß hinaus übersättigt werden kann, und somit bei wiederholter Anwendung die Gefahr einer Hämosiderose heraufbeschwört.

## 7. Zusammenfassung

An Seren von 68 Patienten mit chronischer Polyarthrititis und 51 Patienten mit Spondylitis ankylosans wurden jeweils der Eisengehalt, die latente Eisenbindungskapazität (LEBC) und die Transferrinkonzentration ermittelt und daraus die totale Eisenbindungskapazität (TEBC) und die Transferrinsättigung errechnet. Beide Krankheitsgruppen zeigten in den Untersuchungswerten gleiche pathologische Verschiebungen. Schon in den Gesamtpopulationen waren die Mittelwerte der Untersuchungsgrößen mit Ausnahme der LEBC, die konstant auf Normniveau sich hielt, gegenüber entsprechenden Werten, die an 74 gesunden Erwachsenen gewonnen wurden, signifikant erniedrigt. Mit zunehmender Entzündungsaktivität zeigten auch die Serumwerte gegenüber einem entzündlich inaktiven Stadium einen signifikanten Abfall mit Ausnahme des Transferrins, welches nur mäßig und nicht immer erforderlichlich signifikant abnahm, und mit Ausnahme der auch hier sich stets auf Normniveau befindenden LEBC. Beide Krankheitsgruppen zeigten somit einem chronischen Infektverhalten analoge pathologische Verschiebungen. Eine Anämie war nur bei einem aktiven bis hochaktiven Entzündungsaktivitätsgrad zu beobachten, wobei diese Patienten stets individuell niedrige Eisenspiegel zusammen mit niedriger Transferrinsättigung aufwiesen.

## 8. Literatur

1. BAMBACH, M. N.: Untersuchungen zur Transferrinbestimmung.  
Klin. Wschr. 44, 1276 (1966).
2. BECKER, W., W. RAPP, H. G. SCHWICK u. K. STÖRIKO:  
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmapro-  
teinen durch Immunpräzipitation. Z. klin. Chem.  
klin. Biochem. 6, 113 (1968).
3. BEGEMANN, H. (Hrsg): Eisen und Eisenstoffwechsel.  
In: Klinische Hämatologie, G. Thieme, Stuttgart 1970.
4. CARTWRIGHT, G. E. u. M. M. WINTROBE: J. Clin. Invest. 28,  
86 (1949)
5. DREYFUS, J. G. et G. SCHAPIRA: Siderophile.  
Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) 37, 541 (1955).
6. GEIGY J. R. (Hrsg): Wissenschaftliche Tabellen. 32, (1968)
7. GITLIN, D., G. A. JANEWAY, and L. E. FARR: Studies on the  
metabolism of plasmaproteins in nephrotic syndrom.  
J. clin. P. Invest. 35, 44 (1956).
8. HAUSMANN K. et al.: Diagnostische Kriterien des Fe-Mangels.  
Klin. Wschr. 49, 1164 (1971).
9. HEILMEYER, L.: Der Eisenstoffwechsel. In: Handbuch der In-  
neren Medizin, Blut- und Blutkrankheiten, Teil 1.  
Springer, Berlin usw., 1968.
10. HEILMEYER, L. KEIDERLING, Wöhler: Der Eisenstoffwechsel  
beim Infekt und Entgiftungsfunktion des Speicherei-  
sens. Dtsch. med. Wschr. 83, 1965 (1958).
11. HEILMEYER, L., W. KELLER, u. O. VIVELL: Kongenitale Atrans-  
ferrinaemie bei einem 7 Jahre alten Kind. Dtsch.  
med. Wschr. 86, 37 (1961).
12. HEILMEYER, L., H. Merker et al.: Atransferrinaemie bei  
nephrotischem Syndrom. Dtsch. med. Wschr. 90, 1964  
(1965).
13. HEIMBURGER et al., Clin.chim. Acta. 10, 293 (1964)
14. HEINRICH H. C. et al.: Diagnostischer  $^{59}\text{Fe}^{2+}$  Resorptions-  
Test, Klin. Wschr. 49, 825 (1971).
15. HITZIG, H. W., Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin.  
Springer, Berlin usw., 1963, S. 110

16. JANDL, J. H., and J. H. KATZ: The plasma-to-cell cycle of transferrin. *J. clin. Invest.* 42, 314 (1963).
17. KÖLLE, G., u. E. STOEGER: Die Anämie bei rheumatoider Arthritis im Kindesalter. *Z. Rheumaforschung* 19, 331 (1960).
18. KORMAN, S.: Iron metabolism in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 88, 460 (1960).
19. MANCINI, G., A. O. CARBONARA, and J. F. HEREMANS :  
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2, 235 (1965)
20. MOLL, W.: *Kompndium der Rheumatologie*. S. Karger, Basel usw. 1972.
21. OSAKI, S., P. A. JOHNSON, E. FRIEDEN: The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J. Biolog. Chem.* 241, 2476 (1966).
22. OVERKAMP, H.: Untersuchungen über das Verhalten der serumproteine bei intravenöser Applikation großer Eisenmengen. *Ärztl. Forsch.* 7, 478 (1953).
23. RENTSCH, I.: Quantitative immunologische Transferrinbestimmung. *Klin. Wschr.* 47, 433 (1969).
24. SCHADE, A. L., J. OYAMA, R. W. REINHART u. J. R. MILLER: Serum iron-binding Capacity. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 87, 443 (1954).
25. SCHÄFER, R.: Therapieprobleme bei der Anämie der primär-chronischen Polyarthrit. *Z. Rheumaforschung* 23, 3 (1964).
26. SCHULTZE, H. E., K. HEIDE u. H. MÜLLER: Über Transferrin. *Behringwerk-Mitteil.* 32, 25 (1957).
27. SCHUMACHER, K., u. M. KESSLER: Quantitative Bestimmung von Serumproteinen durch radiale Immunodiffusion. *Z. klin. Chem. klin. Biochem.* 6, 193 (1968).
28. SCHUSTER, E.: Über Probleme der seronegativen primär-chronischen Polyarthrit. *Z. f. d. ges. innere Med.* 24, 670 (1969).
29. SMITHIES, O.: *Nature*, 180, 1482 (1957).

30. TURBESSI, G., M. MARTINELLI, F. AIUTI e G. RICCI:  
Applicazione dell immunodiffusione radiale al  
dosaggio della transferrina sierica. Haematologica  
52/5, 410 (1967).
31. VENTURA, S.: Determination of the unsaturated iron binding  
capacity of serum. Haematologica 38, 587 (1954).
32. VOIT, K. u. A. GAMP: Beurteilung der Aktivität bei der  
chronischen Polyarthrititis. Z. f. Rheumaforschung  
21, 3 (1962).
33. WEISS, W. A.: Normalwerte spezifischer Serumproteine im  
Kindes- und Erwachsenenalter. Klin. Wschr. 43,  
273 (1965).

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung  
des Dissertationsthemas.

Herrn Dr. M. Schattenkirchner und Frl. Dr. I. Rux möchte ich  
herzlich für die Unterstützung danken, die sie mir bei der  
Ausarbeitung meiner Dissertation gewährten.

## Lebenslauf

Am 25. August 1948 wurde ich, Peter Hetzl, als erstes Kind des Arztes Dr. Franz Hetzl und seiner Ehefrau Ursula, geb. Spranger in Schwindegg, Landkreis Mühldorf, geboren.

Von September 1954 an besuchte ich die Volksschule in Mühldorf und wechselte 1959 auf das dortige Ruperti-Gymnasium über.

1968 legte ich das Abitur ab und immatrikulierte mich am 8. Oktober 1968 in der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Am 7. April 1971 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und arbeitete von Januar 1972 bis Mai 1973 an der Erstellung meiner Dissertation in der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

Die ärztliche Prüfung bestand ich am 21. Juni 1974 und promovierte am 2. Juli 1974 .







